

SÉRIE A, n° 1630

N° D'ORDRE :

2496

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

**ELIANE LE BRETON,**

CHEF DE TRAVAUX DE PHYSIOLOGIE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG.

1<sup>re</sup> Thèse : Signification physiologique de l'oxydation  
de l'alcool éthylique dans l'organisme.

2<sup>me</sup> Thèse : Les catalyseurs thermolabiles des phéno-  
mènes d'oxydo-réduction.

Soutenues le 11 MAI 1936, devant la Commission d'examen

*Président :* MM. LAPICQUE,

*Examineurs :* { PORTIER.  
JAVILLIER.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME

1936



SÉRIE A. N° 1630

N° D'ORDRE :

2496

---

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

PAR

**ELIANE LE BRETON,**

CHEF DE TRAVAUX DE PHYSIOLOGIE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG.

---

1<sup>re</sup> Thèse : **Signification physiologique de l'oxydation  
de l'alcool éthylique dans l'organisme.**

2<sup>me</sup> Thèse : **Les catalyseurs thermolabiles des phéno-  
mènes d'oxydo-réduction.**

---

Soutenues le

1936, devant la Commission d'examen

*Président :* MM. LAPICQUE,

*Examineurs :*  $\left\{ \begin{array}{l} \text{PORTIER.} \\ \text{JAVILLIER.} \end{array} \right.$

---

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE MAURICE DECLUME

—  
1936

# FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

*Doyen honoraire*..... M. MOLLIARD.

*Doyen*..... C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

|                                |                  |             |           |
|--------------------------------|------------------|-------------|-----------|
| <i>Professeurs honoraires.</i> | H. LE CHATELIER. | E. GOURSAT. | DANGEARD. |
|                                | H. LEBESGUE.     | WALLERANT.  | JANET.    |
|                                | A. FERNBACH.     | GUILLET.    | LESPIEAU. |
|                                | A. LEDUC.        | PÉCHARD.    | MARCHIS.  |
|                                | EMILE PICARD.    | FREUNDLER.  | VESSIOT.  |
|                                | Rémy PERRIER.    | AUGER.      |           |
|                                | LÉON BRILLOUIN.  | BLAISE.     |           |

## PROFESSEURS

|                    |                                                         |                               |                                             |
|--------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
| G. BERTRAND.....   | T Chimie biologique.                                    | M. JAVILLIER.....             | Chimie biologique.                          |
| M. CAULLERY.....   | T Zoologie (Evolution des êtres organisés).             | L. JOLEAUD .....              | Paléontologie.                              |
| G. URBAIN .....    | T Chimie générale.                                      | ROBERT LÉVY.....              | Zoologie.                                   |
| Emile BOREL.....   | T Calcul des probabilités et Physique mathém.           | F. PICARD .....               | Zoologie (Evolution des êtres organisés).   |
| Jean PERRIN .....  | T Chimie physique.                                      | Henri VILLAT.....             | T Mécanique des fluides et applications.    |
| H. ABRAHAM.....    | T Physique.                                             | Ch JACOB.....                 | T Géologie.                                 |
| E. CARTAN .....    | T Géométrie supérieure.                                 | P. PASCAL .....               | T Chimie minérale.                          |
| M. MOLLIARD.....   | T Physiologie végétale.                                 | M. FRÉCHET.....               | T Calcul différentiel et Calcul intégral.   |
| L. LAPICQUE .....  | T Physiologie générale.                                 | E. ESCLANGON.....             | T Astronomie.                               |
| A. COTTON.....     | T Recherches Physiques.                                 | M <sup>me</sup> RAMART-LUCAS. | T Chimie organique.                         |
| J. DRACH .....     | T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.             | H. BÉGHIN .....               | T Mécanique physique et expérimentale.      |
| Charles FABRY..... | T Enseignement de Physique.                             | FOCH .....                    | Mécanique expérimentale des fluides.        |
| Charles PÉREZ....  | T Zoologie.                                             | PAUTHENIER.....               | Physique (P.C.B.).                          |
| Léon BERTRAND...   | T Géologie structurale et géologie appliquée.           | DE BROGLIE.....               | T Théories physiques.                       |
| P. PORTIER .....   | T Physiologie comparée.                                 | CHRÉTIEN.....                 | Optique appliquée.                          |
| E. RABAUD .....    | T Biologie expérimentale                                | P. JOB .....                  | Chimie générale.                            |
| M. GUICHARD .....  | Chimie minérale.                                        | LABROUSTE.....                | Physique du Globe.                          |
| Paul MONTEL.....   | T Théorie des fonctions et Théorie des transformations. | PRENANT.....                  | Zoologie.                                   |
| P. WINTREBERT...   | T Anatomie et histologie comparées.                     | VILLEY .....                  | Mécanique physique et expérimentale.        |
| L. BLARINGHEM ..   | T Botanique.                                            | BOHN .....                    | Zoologie (P.C.B.).                          |
| O. DUBOSCO .....   | T Biologie maritime.                                    | COMBES.....                   | Botanique.                                  |
| G. JULIA.....      | T Mécanique analytique et Mécanique céleste.            | GARNIER.....                  | T Mathématiques générales.                  |
| C. MAUGUIN.....    | T Minéralogie.                                          | PÉRÈS .....                   | Mécanique des fluides.                      |
| A. MICHEL-LÉVY ..  | Pétrographie.                                           | HACKSPILL.....                | Chimie (P.C.B.).                            |
| H. BÉNARD.....     | T Mécanique expérimentale des fluides.                  | LAUGIER.....                  | Physiologie générale.                       |
| A. DENJOY.....     | T Application de l'analyse à la Géométrie.              | TOUSSAINT.....                | Technique Aéronautique.                     |
| L. LUTAUD.....     | T Géographie physique et géologie dynamique.            | M. CURIE.....                 | Physique (P.C.B.).                          |
| Eugène BLOCH.....  | T Physique théorique et physique céleste.               | G. RIBAUD .....               | T Hautes températures.                      |
| G. BRUHAT.....     | Physique.                                               | CHAZY.....                    | T Mécanique rationnelle.                    |
| E. DARMOIS.....    | Enseignement de Physique.                               | GAULT.....                    | Chimie (P.C.B.).                            |
| A. DEBIERNE.....   | T Physique Générale et Radioactivité.                   | CROZE.....                    | Recherches Physiques.                       |
| A. DUFOUR.....     | T Physique (P.C.B.).                                    | DUPONT.....                   | T Théories chimiques.                       |
| L. DUNOYER.....    | Optique appliquée.                                      | LANQUINE .....                | Géologie.                                   |
| A. GUILLIERMOND.   | T Botanique.                                            | VALIRON.....                  | Mathématiques générales.                    |
|                    |                                                         | BARRABÉ.....                  | Géologie structurale et géologie appliquée. |
|                    |                                                         | MILLOT.....                   | Zoologie (P.C.B.).                          |
|                    |                                                         | F. PERRIN.....                | Théories physiques.                         |
|                    |                                                         | VAVON.....                    | Chimie organique.                           |

*Secrétaire*.....

A. PACAUD.

*Secrétaire honoraire* .....

D. TOMBECK



A MON MAITRE LE PROFESSEUR G. SCHAEFFER

*avec lequel j'ai eu la joie de travailler  
depuis quinze ans, en témoignage de  
profonde reconnaissance.*



## LISTE DES PUBLICATIONS.

---

1. Sur la présence et le dosage dans le phosphore lipoidique total éthéro-soluble de composés phosphorés autres que les phosphatides. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1921, **3**, 539.
2. Recherches sur la détermination de la masse active. Variations biochimiques du rapport nucléoplasmique. (En collaboration avec G. SCHAEFFER). 1923, 1 volume, Masson, éditeur.
3. Sur le métabolisme des purines dans le diabète insipide. (En collaboration avec Ch. KAYSER). *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 1135.
4. Grandeur de la respiration des tissus et masse active au cours du développement des organismes. (En collaboration avec G. SCHAEFFER et Ch. KAYSER). *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **181**, 255.
5. Mécanisme régulateur du métabolisme des purines et diabète insipide. (En collaboration avec Ch. KAYSER). *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 1794.
6. La loi des tailles et la respiration des tissus *in vitro* chez les Homéothermes. (En collaboration avec Ch. KAYSER). *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **183**, 397.
7. Recherches sur le métabolisme des purines et le diabète insipide. Existe-t-il un centre végétatif régulateur ou métabolisme des purines ? (En collaboration avec Ch. KAYSER). *Ann. Physiol. et Physico-Chim. biol.*, 1926, **2**, 1.
8. Revue critique et expérimentale des méthodes de dosage de l'acide urique et des oxypurines dans l'urine. (En collaboration avec Ch. KAYSER). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1926, **3**, 316.
9. Recherches sur la notion de « masse protoplasmique active ». I. Problèmes posés par la signification de la loi des surfaces. *Ann. de Physiol. et Physico-Chim. biol.*, 1926, **2**, 606.
10. Recherches physiologiques sur les levains minéraux à base d'alun. (En collaboration avec G. SCHAEFFER, G. FONTÈS, Ch. OBERLING, L. THIVOLLE). *Bull. Soc. d'Hyg. Alim.*, 1928, **16**, 1-23 et 49-79.

11. The dangers of certain mineral baking powders based on alun, when used for human nutrition. (En collaboration avec G. SCHAEFFER, G. FONTÈS, Ch. OBERLING, L. THIVOLLE). *Journ. of Hygiène*, 1928, **28**, 92-99.
12. A propos de l'action physiologique des levains minéraux à base d'alun. Réponse aux objections de MAC-COLLUM, RASK et BECKER. (En collaboration avec G. SCHAEFFER, G. FONTÈS, Ch. OBERLING, L. THIVOLLE). *Bull. Soc. Hyg. Alim.*, 1929, **17**, 74-87.
13. Contribution à l'étude de la néphrose lipoidique. (En collaboration avec P. MERKLEN et R. CAHN). *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1929, n° du 15 février, p. 259.
14. Influence des lipides du sérum sur la précipitation et le dosage des globulines sériques. (En collaboration avec P. MERKLEN et A. ADNOT). *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **192**, 1053.
15. Méthode de dosage de l'albumine et de la globuline sériques sans emploi d'électrolytes précipitants. (En collaboration avec P. MERKLEN et A. ADNOT). *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, 758.
16. Mitochondries et ferments protéolytiques. Examen expérimental de l'hypothèse de ROBERTSON-MARSTON. *Archiv. de Biol.*, vol. mémorial du Professeur BRACHET, 1931, **42**, mémoire 13.
17. Les récentes acquisitions sur les effets physiologiques de la thyroxine. *Ann. de la Soc. Roy. des Scienc. Médic. et Natur. de Bruxelles*, 1931, n°s 9-10, p. 45-66.
18. Récentes acquisitions sur les enzymes protidolytiques du pancréas et de l'intestin. Rapport présenté aux journées de la Société de Chimie biologique, octobre 1931. *Publications de la Soc. de Chim. biol.*, Masson, éditeur, 1931 ; 1 brochure ; 90 pages.
19. Nombre et nature des ferments protéolytiques du suc pancréatique. (En collaboration avec F. MOCOROA). *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **192**, 1492.
20. Les ferments protéolytiques du suc pancréatique et du suc intestinal. (En collaboration avec F. MOCOROA et STULZ). *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **193**, 79.
21. Utilisation totale de la chaleur de combustion de l'alcool éthylique par l'homéotherme à la neutralité thermique. (En collaboration avec G. SCHAEFFER). *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, 1066.
22. Conditions de la détermination du métabolisme basal chez le Lapin adulte. Température et neutralité thermique ; élimination des mouvements. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 397.
23. Conditions de la détermination du métabolisme basal chez le Lapin adulte. Rythme nycthémeral ; action dynamique spécifique. Résultats obtenus. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 399.

24. Recherches sur l'action dynamique spécifique des protides chez le Lapin I. Action dynamique spécifique de la peptone. (En collaboration avec G. SCHAEFFER). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 854.
25. Recherches sur l'action dynamique spécifique chez le Lapin II. Action dynamique spécifique des amino-acides : glycolle, d-alanine, d-l-alanine. (En collaboration avec G. SCHAEFFER). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 858.
26. Influence du froid sur la vitesse de combustion de l'alcool éthylique chez l'homéotherme. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 82.
27. Méthode de dosage de quantités d'alcool de l'ordre du dixième de milligramme. (En collaboration avec A. DONTCHEFF et M. NICLOUX). *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 79.
28. Microdosage dans le sang et les tissus de quantités d'alcool éthylique comprises entre 0 mg.,1 et 0 mg.,5. (En collaboration avec A. DONTCHEFF et M. NICLOUX). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 1314.
29. La concentration de l'alcool éthylique dans le sang permet-elle de conclure à la vitesse d'oxydation dans l'organisme ? *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 707.
30. Influence de la nature de l'aliment brûlé sur la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme. Cas des protides. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 709.
31. Vitesse de diffusion de l'alcool éthylique dans l'organisme selon la voie d'introduction ; dose administrée et concentration réalisée au niveau des tissus. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 704.
32. Action de la thyroxine sur la valeur du métabolisme basal du Lapin adulte. (En collaboration avec G. SCHAEFFER). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 445.
33. Action de la thyroxine sur la valeur du métabolisme basal du Lapin au cours de la croissance. (En collaboration avec G. SCHAEFFER). *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 448.
34. Coefficient d'éthyloxydation et métabolisme de base chez quelques espèces d'homéothermes. (En collaboration avec M. NICLOUX et G. SCHAEFFER). *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, 1133.
35. Microtechnique nouvelle pour l'étude quantitative de l'oxydation de l'alcool par les tissus « in vitro ». *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 64.
36. Démonstration directe de la non-utilisation de l'alcool éthylique comme source d'énergie dans le travail musculaire du Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 62.

37. Déterminations comparées de la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme par les courbes d'alcoolémie et le dosage direct. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 568.
  38. Influence de la concentration en alcool réalisée au niveau des tissus sur sa vitesse d'oxydation « in vivo ». *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 572.
  39. Utilisation des variations du quotient respiratoire pour déterminer la part prise aux échanges par l'alcool éthylique. Cas du régime glucidique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 1014.
  40. Physiologie de l'alcool éthylique. Encyclopédie médicochirurgicale publiée sous la direction du Professeur agrégé Duvoir. Tome Toxicologie 1936 (sous presse).
-

## INTRODUCTION.

---

Au cours de recherches poursuivies dès 1932 en collaboration avec G. SCHAEFFER sur l'action dynamique spécifique des aliments, son origine, ses variations de grandeur, nous avons eu l'occasion de montrer, clôturant un débat sans cesse ouvert depuis les recherches initiales d'ATWATER et F. G. BENEDICT en 1902, que la combustion de l'alcool éthylique dans l'organisme n'entraînait la production d'aucune extrachaleur.

Cette absence totale d'action dynamique spécifique de l'éthanol fut pour nous le point de départ d'hypothèses de travail qui nous parurent mériter d'être soumises au contrôle expérimental. Dès le début de nos expériences, un désaccord se révéla entre les faits observés et les théories régnantes sur les lois de l'oxydation de l'alcool dans l'organisme. Ceci nous conduisit à reprendre l'étude du problème dans son ensemble. L'époque était favorable pour une telle enquête ; d'énormes progrès ont été réalisés en ces dernières années dans l'étude des systèmes enzymatiques qui assurent la déshydrogénation de l'éthanol, ainsi que dans les techniques qui permettent d'en suivre la disparition chez l'animal en expérience.

Nous avons tenté de dégager l'influence de tous les facteurs susceptibles de modifier la vitesse de combustion de ce corps *in vivo*. La connaissance des lois qui régissent cette vitesse nous était en effet indispensable pour aborder l'étude du problème, pour nous essentiel, de la signification physiologique de l'oxydation de l'alcool. Son énergie potentielle s'étant révélée, au cours de nos expériences, inutilisable dans la thermogénèse de réchauffement ainsi que dans la contraction musculaire, mais susceptible de couvrir une part importante et variable des échanges chez les diverses espèces d'homéothermes et chez les poïkilothermes, nous avons été conduits à formuler une théorie que nous considérons dès à présent comme étayée par quelques faits expérimentaux solidement établis.

Cette théorie consiste à admettre que chez les êtres vivants l'alcool peut uniquement servir à couvrir une part très importante de la respiration élémentaire des cellules. La combustion de l'éthanol nous permet de distinguer une catégorie d'oxydations fondamentales à l'intérieur de celles qui s'accomplissent au niveau du métabolisme de base. Quel que soit le sort réservé à cette théorie par le développement ultérieur des recherches, nous pensons avoir résolu dans notre travail un certain nombre de problèmes concernant la physiologie de l'alcool, qui n'avaient reçu depuis trente ans que des solutions contradictoires.

\*\*

Ce travail a été fait dans le laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg où nous avons travaillé depuis 1920, d'abord sous la direction du Professeur G. SCHAEFFER, puis en collaboration avec lui. Les présentes recherches s'incorporent à l'ensemble des travaux poursuivis dans cet Institut sur la Physiologie de la Nutrition ; dans notre esprit, elles ne sauraient s'en séparer complètement.

Nos efforts n'ont pu aboutir que grâce à l'appui et aux conseils que nous avons toujours trouvés auprès de notre maître G. SCHAEFFER, aux moyens de travail qu'il a mis à notre disposition ; nous ne saurions trop lui en dire notre reconnaissance.

Nous tenons à exprimer ici nos remerciements au Professeur André MAYER, du Collège de France, près duquel nous avons toujours trouvé de bienveillants encouragements et qui a grandement facilité l'impression de ce travail.

Que les Professeurs AMBARD, BOUIN, trouvent ici l'expression de notre gratitude pour l'appui bienveillant qu'ils nous ont réservé en toutes circonstances.

Nous avons rencontré auprès du Professeur M. NICLOUX, avec lequel nous avons collaboré pour établir certains résultats consignés dans cette thèse, un accueil toujours cordial. Nous le remercions de l'intérêt qu'il a porté aux recherches que nous poursuivions sur un sujet que ses travaux personnels lui rendaient particulièrement cher.

Miss Mary DAWBARN, de l'Université d'Adelaïde (Department of Animal Nutrition) a collaboré avec nous pour l'étude de l'action des anesthésiques sur la vitesse d'oxydation de

l'éthanol ; le détail de ces recherches paraîtra ailleurs. Nous gardons un excellent souvenir de ces mois de travail en commun et l'assurons de notre vive amitié.

Nous ne saurions oublier qu'une partie de notre formation scientifique revient à nos maîtres de la Faculté des Sciences de Rennes, et plus spécialement au Professeur CONDUCHÉ, ainsi qu'à ceux de la Faculté des Sciences de Paris. Que le Professeur L. LAPICQUE, membre de l'Institut, qui a bien voulu présider la soutenance de cette thèse, les Professeurs PORTIER et JAVILLIER qui ont accepté d'être nos juges trouvent ici avec nos remerciements l'assurance de notre reconnaissance pour les enseignements qu'ils nous ont donnés.

Le Professeur agrégé Charles KAYSER, les Docteurs Th. CAHN, A. BONOT, L. DONTCHEFF et nos camarades de laboratoire nous ont rendu aux cours de nos recherches de multiples services, nous les en remercions ici bien cordialement.

Nos conversations avec les Professeurs AUBEL et WURMSER avec L. RAPKINE, nous ont suggéré maintes réflexions utiles ; nous les en remercions bien amicalement.

Notre travail n'a pu être mené à bien que grâce à la collaboratrice dévouée rencontrée en Madame L. DONTCHEFF dont l'habileté technique nous a été d'un grand secours.

Enfin que MM. KLEIN et KOCH, techniciens du laboratoire soient également remerciés pour l'aide qu'ils nous ont accordée avec une complaisance inlassable, fréquemment en dehors des heures de service.

---



## **Techniques utilisées.**

---



## I. — Techniques chimiques.

---

### 1° Le dosage de l'alcool éthylique.

#### A. HISTORIQUE.

Une étude physiologique du rôle joué par l'alcool éthylique dans l'organisme suppose, à la base, une bonne méthode de détermination de ce composé dans le sang et les tissus.

Nous ne donnerons pas ici l'historique complet de l'analyse quantitative de l'alcool ; on le trouvera dans les mémoires de SCHWEISHEIMER [180], SCHWARZ [178], TUOVINEN [195], TURNER [196], etc... Nous ne donnerons qu'une rapide classification des techniques d'après GETTLER et TIBER [50]. Elles peuvent être schématiquement réparties en deux groupes.

*Groupe A. Méthodes physiques.* L'interférométrie selon P. HIRSCH est celle qui semble être la plus employée. Le pycnomètre, la conductivité électrique etc. sont abandonnés.

*Groupe B. Méthodes chimiques.* Elles comportent toutes de nombreuses variantes.

1° Méthodes basées sur l'oxydation de l'alcool en acide acétique et titration de ce dernier après entraînement à la vapeur d'eau. Elles dérivent du procédé initial de SUBBOTIN (1871) notamment modifié et précisé en 1927 puis en 1931 par GETTLER et TIBER [56]. Mais dans les conditions où ils se placent, les auteurs ne retrouvent que 85 p. 100 de l'alcool mis en œuvre.

2° Titration de l'alcool par une solution standard de bichromate de potassium en milieu sulfurique. La méthode de COTTE (1852) est à l'origine de ces techniques ; l'auteur employait l'acide chromosulfurique dont il titrait l'excès mis en œuvre par le sel de Mohr en prenant le ferri cyanure de potassium comme indicateur externe.

BODLÄNDER [20] en 1883 prit comme test de l'oxydation de l'acide chromosulfurique la coloration verte qu'il manifeste après sa réduction par l'éthanol. Cette technique fut employée en 1891 par STRASSMANN qui la perfectionne par l'utilisation de véritables échelles colorimétriques. Les tubes témoins comportaient partout la même quantité d'acide chromosulfurique qu'il réduisait par des quantités progressivement croissantes d'alcool.

M. NICLOUX en 1896 [157] utilisa la solution sulfurique de bichromate de potassium ; il ajoutait une quantité volumétriquement mesurée de cette solution titrée, juste suffisante pour obtenir à l'ébullition la couleur vert jaune persistante. La série de tubes témoins qu'il préconisait ne constituait pas une échelle colorimétrique ; quand il avait déterminé la quantité d'alcool présente dans la prise, il précisait le virage par une comparaison avec la teinte d'un tube témoin contenant la même quantité d'alcool.

F. G. BENEDICT et NORRIS [15] en 1898 oxydent l'alcool en milieu sulfurique par un excès de bichromate de potassium titré ; ils réduisent l'excès de réactif employé par une solution de sel de MOHR, et l'excès de sel de MOHR est à son tour titré par une solution de permanganate de potassium standard jusqu'à coloration rose.

Toutes les méthodes précises ultérieurement employées s'inspirent en somme de ce procédé qui a subi de nombreuses modifications de détail (HAMILL, 1910 [69] ; LUNDIN, 1923 [124 *ter*] ; SOUTHGATE, 1924 [186] ; NICLOUX, 1931 [160] ; comme on le verra, WIDMARK a utilisé l'iodométrie.

3° Méthodes où l'alcool est transformé en acétaldéhyde et cette dernière déterminée quantitativement (par la fuschine, par exemple. ARGENSON, 1902).

4° Méthodes où l'alcool est engagé dans une combinaison qui sert à l'isolement puis au dosage : Transformation de l'alcool en iodure d'éthyle et titration de l'iode à l'état d'iodure d'argent (STRITAR, 1906). Transformation de l'alcool en nitrite d'éthyle, puis dosage de l'acide nitreux de ce composé par l'iode (FISCHER et SCHMID, 1924-1926), etc.

5° Ajoutons à ces techniques la méthode récente de HAGGARD et de ses collaborateurs [68] qui oxydent l'alcool par l'acide iodique, et titrent volumétriquement la quantité de ce corps transformé soit en iode, soit en acide iodhydrique. Cette méthode serait rapide et donnerait sur de faibles quantités

(0,1 à 1 cm<sup>3</sup> d'urine ou de sang) une erreur maximale de 2,5 p. 100.

Nous ne retiendrons ici pour la description que les techniques précises, simples et rapides, que nous avons expérimentées et qui nous paraissent les mieux adaptées à la recherche physiologique. Nous exposerons d'abord la méthode de M. NICLOUX [160] publiée par cet auteur en 1931 qui permet d'estimer avec une approximation excellente les quantités d'alcool comprises entre 1 et 5 milligrammes ; puis le principe de celle d'Erik WIDMARK [212-217] sous la forme définitive qu'il lui a donnée en 1932, enfin la submicrométhode que nous avons mise au point en 1934 avec M. NICLOUX et Madame A. DONTCHEFF [106] et qui est très bien adaptée au dosage de quantités d'éthanol inférieures à 1 milligramme.

## B. DESCRIPTION DES TECHNIQUES UTILISÉES.

### a. Dosage précis des quantités d'alcool comprises entre 1 et 5 mg. par la technique de Maurice Nicloux [160] (1931).

L'auteur s'est donné comme but en établissant cette méthode de déterminer les conditions dans lesquelles on doit se placer pour transformer quantitativement l'alcool en acide acétique. Il y est arrivé : en évitant tout échauffement au début de la réaction par l'emploi d'acide sulfurique dilué ; en opérant en vase clos pour empêcher toute perte d'aldéhyde acétique ; en prolongeant la réaction assez longtemps à 85° pour que l'aldéhyde soit transformée en acide acétique sans que l'oxydation aille jusqu'à l'acide carbonique. Le problème du microdosage s'est ainsi trouvé résolu.

L'excès de bichromate employé est évalué par une des méthodes classiques de l'analyse volumétrique des chromates et bichromates. Celle adoptée par NICLOUX (sel de Mohr et permanganate de potassium pour évaluer l'excès de sel ferreux) avait déjà été employée comme nous l'avons dit plus haut, à quelques détails près par BENEDICT et NORRIS [15] en 1898. Mais telle que l'a instituée NICLOUX qui en a réglé tous les temps, cette technique a atteint entre ses mains une précision à laquelle aucun des auteurs précédents n'avait pu prétendre.

Pour l'exposé des détails techniques, laissons la parole à l'auteur lui-même, dont nous citerons ici le texte presque intégralement (M. NICLOUX [160]).

### Description de la technique

« *Solutions titrées nécessaires.* — 1° Bichromate de potassium,  $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{K}_2$  ; P. M. 294,4. — Préparer trois solutions dont les teneurs en bichromate sont dans les rapports 1, 2, 5 :

|                    |                     |
|--------------------|---------------------|
| Solution A .....   | 4 g.,262 par litre  |
| Solution 2 A ..... | 8 g.,524 par litre  |
| Solution 5 A ..... | 21 g.,310 par litre |

Ce sont les solutions étalons auxquelles devront se rapporter les suivantes ; elles sont pratiquement inaltérables, 1 cm<sup>3</sup> de la solution A correspond à 1 mg. d'alcool.

2° Sulfate de fer ammoniacal (sel de Mohr).  $\text{SO}_4\text{Fe}$ ,  $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$ , 6 H<sub>2</sub>O ; P. M. 392,12. Solution 17 g.,027 par litre contenant 40 cm<sup>3</sup> de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> pur. 2 cm<sup>3</sup> réduisent 1 cm<sup>3</sup> de la solution A de bichromate.

3° Permanganate de potassium.  $\text{MnO}_4\text{K}$  ; P. M. 158,12. Solution à 1 g.,373 par litre ; elle est exactement équilibrée, volume à volume avec la solution de sulfate de fer.

*Réactif nécessaire.* — Acide sulfurique pur bouilli  $d = 1,84$  étendu de la moitié de son volume d'eau, soit à 66,6 p. 100 en volume.

*Vérification des solutions titrées.* — On s'assure d'abord, par l'emploi de burettes de 2 cm<sup>3</sup> en centièmes de centimètres cube, que les solutions de permanganate et de sulfate de fer sont exactement équilibrées. Pour vérifier la solution de sulfate ferreux, mesurer au moyen d'une pipette vérifiée, un centimètre cube de la solution 5 A de bichromate, acidifier par  $\text{SO}_4\text{H}_2$  étendu et y ajouter, au moyen d'une pipette également vérifiée, 10 cm<sup>3</sup> de la solution ferreuse qui doivent le réduire exactement. Pour s'en assurer, ajouter à ce moment, 0 cm<sup>3</sup>,2, par exemple, de la même solution ferreuse contenue dans la burette de 2 cm<sup>3</sup>, puis faire écouler de la burette de permanganate ce réactif goutte par goutte jusqu'au virage de la teinte verte de  $(\text{SO}_4)_3\text{Cr}^2$  au vert teinté de pourpre ; deux gouttes de 0 cm<sup>3</sup>,01 suffisent pour l'observer nettement. Si la solution de  $\text{SO}_4\text{Fe}$  est exacte, le retour devra se faire avec 0 cm<sup>3</sup>,2 de  $\text{MnO}_4\text{K}$ .

*Mode opératoire.* — Dans un tube à essai de 20 mm. de diamètre extérieur fermé par un bouchon de verre de diamètre plus petit (10 à 12 mm.) très soigneusement rodé, on

introduit 5 cm<sup>3</sup> de la solution à analyser, ces 5 cm<sup>3</sup> ne devant pas contenir plus de 5 mg. d'alcool. On ajoute 2 cm<sup>3</sup>,5 d'acide sulfurique étendu à 66,6 p. 100, le mélange s'échauffe légèrement, on le refroidit. A ce moment on ajoute, exactement mesuré au moyen d'une pipette ou d'une burette graduée en centièmes de centimètre cube, le volume nécessaire de la solution A, ou 2 A, ou 5 A de bichromate de telle façon qu'elle soit en léger excès. On asseoit fortement le bouchon sur son siège après avoir eu soin d'humecter le rodage avec l'acide sulfurique. On agite légèrement le tube de manière à bien mélanger son contenu, on le place dans un bain-marie réglé à 85° et on l'y laisse une heure, la partie où se trouve le liquide étant seule immergée. Après ce temps la réaction est terminée, on retire le tube et on le refroidit ; le contenu doit être vert-jaune, ou jaune s'il s'agit de très petites quantités d'alcool (1). On fait tomber dans le tube même, la solution de sulfate ferreux, de telle façon que le bichromate une fois réduit, elle soit à son tour en petit excès. On détermine enfin ce léger excès au moyen de la solution de permanganate qui fait virer la teinte au pourpre ou au rose.

*Précision.* — Toutes les opérations sont conduites micro-analytiquement en ce sens que les burettes contenant le sulfate de fer et le permanganate sont graduées en centièmes de centimètres cubes et livrent des gouttes de 0 cm<sup>3</sup>,01 environ. Lorsque la quantité d'alcool est voisine de 5 mg., deux gouttes de 0 cm<sup>3</sup>,01 de permanganate suffisent pour obtenir le virage, elles représentent une quantité d'alcool qui serait de 0 mg.,01, l'erreur relative est donc de 1 p. 100, soit 2 p. 1000. Pour des quantités d'alcool un peu moindres 1 à 3 mg., une goutte de permanganate suffit pour obtenir le virage, l'erreur relative est de 5 p. 1000 environ. Pour 0 mg.,5, l'erreur relative est de 1 p. 100 ; pour 0 mg.,1 de 5 p. 100 ».

A la technique de NICLOUX, nous n'avons fait qu'une addition. Dans chaque série de dosages, nous introduisons un dosage témoin à blanc où la solution d'alcool à titrer est remplacée par de l'eau bidistillée. Ce témoin donne la quantité de substances réductrices, exprimées en alcool, qui pourraient se trouver présentes dans les volumes de réactifs employés.

(1) Si le contenu du tube était bleu ou à peine coloré, c'est que la quantité de bichromate ne serait pas suffisante. L'analyse n'est pas perdue pour cela. On refroidira soigneusement le tube vers 10-12°, puis, l'ayant débouché, on y introduira rapidement le bichromate cette fois en excès et on fermera le tube de suite. On porte ensuite au bain-marie comme plus haut.

Avec certains acides sulfuriques du commerce dits « purs », elle peut être de 5 centièmes de milligramme. Par suite, on peut faire en négligeant ce témoin, une erreur importante de 5 p. 100 si la quantité à titrer est de 1 mg. et de 1 p. 100 si elle est de 5 mg. La quantité d'alcool présente dans la prise est obtenue par *différence* avec le témoin.

**b. Submicrodosage de quantités d'alcool comprises entre 0 mg., 5 et 0 mg., 1 par la technique de Widmark.**

Avant la publication de notre technique personnelle, E. WIDMARK était le seul auteur qui eut mis au point une micro-méthode de dosage de l'alcool dans le sang. Nous avons utilisé cette technique au début de nos recherches, telle qu'elle se trouve décrite dans l'article original de l'auteur [212] ou par NEUBERG et KOBEL [in *Methodik der Fermente* de OPPENHEIMER et PINCUSSEN, p. 1165-1167 (1929)].

Les résultats obtenus n'étaient pas satisfaisants ; les erreurs n'étaient pas systématiques, mais variaient d'une expérience à l'autre avec des écarts extrêmes allant de — 8 p. 100 à + 6 p. 100. Le tableau D ci-contre emprunté à WIDMARK lui-même donne une idée des approximations. Entre nos mains la méthode donna des écarts du même ordre qui nous la firent abandonner. A cette époque, notre attention n'avait pas été attirée sur une modification minime en apparence, mais d'importance capitale que l'auteur avait fait subir à son procédé postérieurement à la description initiale : substitution à la pipette d'une seringue de verre distributrice pour la mesure du réactif chromosulfurique. La viscosité de l'acide sulfurique pur est telle qu'en dépit des précautions prises, la mesure précise de 1 cm<sup>3</sup> de ce réactif est impossible avec une pipette de précision. Par suite, la quantité de bichromate de potassium mesurée était elle-même irrégulière d'un dosage à l'autre, d'où les erreurs observées.

(1) L'emploi de dosages témoins a également l'avantage de donner un contrôle permanent du titre de la solution de sel de Mohr, qui même en milieu sulfurique s'altère et doit être refaite assez fréquemment.

TABLEAU D.

*Approximation des résultats obtenus par la technique primitive  
de WIDMARK selon l'auteur lui-même (WIDMARK [210]).*

Concentration du sang en alcool : 3 g.,20 p. 1000.

| Quantité<br>de sang<br>en mg. | Alcool<br>présent<br>en γ. | Trouvé<br>en γ. | Différence<br>en γ. | Concen-<br>tration<br>trouvée<br>en g.<br>p. 1000 | *Erreur<br>p. 100 |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------------------------|-------------------|
| 44                            | 141                        | 131             | — 10                | 2,98                                              | — 7               |
| 44                            | 141                        | 140             | — 1                 | 3,18                                              | — 0,6             |
| 55                            | 176                        | 171             | — 5                 | 3,14                                              | — 2               |
| 56                            | 179                        | 185             | + 6                 | 3,30                                              | + 3               |
| 59                            | 189                        | 186             | — 3                 | 3,15                                              | — 1,5             |
| 67                            | 214                        | 221             | + 7                 | 3,30                                              | + 3               |
| 72                            | 230                        | 228             | — 2                 | 3,17                                              | — 1,0             |
| 80                            | 256                        | 235             | — 21                | 2,94                                              | — 8               |
| 83                            | 266                        | 281             | + 15                | 3,39                                              | + 6               |
| 94                            | 301                        | 288             | — 13                | 3,06                                              | — 4               |
| 98                            | 314                        | 315             | + 1                 | 3,21                                              | 0                 |
| 99                            | 317                        | 311             | — 6                 | 3,14                                              | — 2               |

Pour l'exposé de la méthode de WIDMARK, nous renvoyons à la description la plus récente et la plus explicite qui ait été donnée par l'auteur [217] en 1928, ou par JUNGMICHEL [84] en 1933. Avec les nouvelles modifications on a des écarts tels que ceux qui figurent dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU E.

| Concentration d'alcool<br>introduit<br>en g. p. 1000 | Erreur moyenne | Erreur p. 100 |
|------------------------------------------------------|----------------|---------------|
| 3,20                                                 | ± 0,10         | ± 3           |
| 4,56                                                 | ± 0,12         | ± 2,6         |
| 2,25                                                 | ± 0,028        | ± 1,2         |
| 1,89                                                 | ± 0,035        | ± 1,8         |
| 1,04                                                 | ± 0,059        | ± 5,7         |

Cette méthode consiste essentiellement, ayant pesé une petite quantité de sang, à l'amener à *dessiccation* complète dans un vase de faible capacité à une température de 50-60° C. La vapeur d'eau et d'alcool est captée au fur et à

mesure de sa production par 1 cm<sup>3</sup> de mélange chromosulfurique de titre connu, constitué par une solution de Cr<sup>2</sup>O<sup>7</sup>K<sup>2</sup> dans H<sup>2</sup>SO<sup>4</sup> pur. Après fixation intégrale de l'alcool et oxydation simultanée, on dilue à 25 cm<sup>3</sup> et on titre l'excès de bichromate non réduit par iodométrie.

En réalité, il ne s'agit pas là, comme le dit l'auteur, de « ein ganz neues Destillationsprinzip » mais d'une simple dessiccation totale entraînant le départ et l'oxydation éventuelle de toutes les matières organiques volatiles du sang.

En dépit de ses perfectionnements, la technique de WIDMARK reste à notre avis d'un emploi délicat en raison des difficultés d'une mesure précise de la solution sulfurique de bichromate, et du titrage iodométrique dont tous les temps doivent être chronométrés.

c. **Submicrodosage de quantités d'alcool comprises entre 0 mg.,5 et 0 mg.,1 par la technique de E. Le Breton, M. Nicloux et A. Dontcheff [106].**

Pour établir cette technique, nous avons dû résoudre préalablement les deux difficultés suivantes :

1° Arriver à la séparation intégrale des faibles quantités d'alcool présentes dans les très faibles poids de sang ou de tissus prélevés. Nous avons mis au point, à cette fin, un appareil de microdistillation et microrectification qui fait cette séparation sans entraînement de matières organiques pour des quantités d'alcool de l'ordre du dixième de milligramme.

2° Doser avec précision des quantités d'alcool comprises entre 0 mg.,1 et 0 mg.,5. Nous n'avons eu qu'à modifier la microméthode décrite par M. NICLOUX en 1931 qui permettait de doser avec précision de 1 à 5 mg. d'alcool.

*1° Séparation par distillation de l'alcool contenu dans de  
de petites quantités de sang ou de tissus.*

Nous décrirons tout d'abord notre appareil distillatoire et donnerons ensuite le détail des expériences qui nous ont permis d'en contrôler le fonctionnement.

Nous rappelons qu'il s'agit de séparer quantitativement par distillation, l'alcool de quelques gouttes de sang ou contenu dans un fragment de tissu, et il va sans dire que les quantités de substance mises en jeu étant inférieures au gramme, et que le volume du distillat ne devant pas dépasser

2 cm<sup>3</sup>,5, un appareil de la dimension de celui de SCHLOESING-AUBIN est inutilisable. Ajoutons qu'un appareil de même modèle, mais de dimension beaucoup plus réduite, n'empêche pas l'entraînement de substances réductrices, de l'acide pierique notamment, ajouté au sang et aux tissus pour les coaguler et éviter les mousses.

Après de nombreux essais nous nous sommes arrêtés à un modèle d'appareil (1) parfaitement adapté au but poursuivi et qu'il nous faut maintenant décrire.

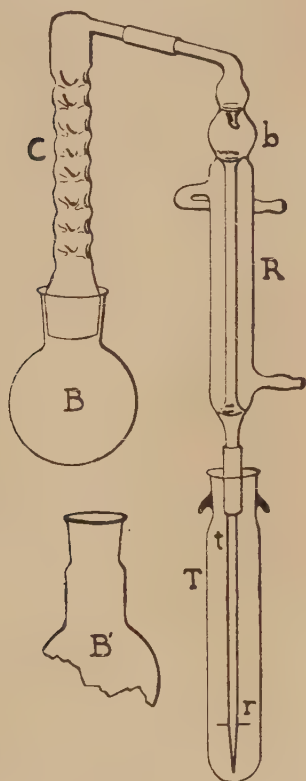


FIG. 1.

Appareil microdistillatoire.

4/10 grandeur naturelle.

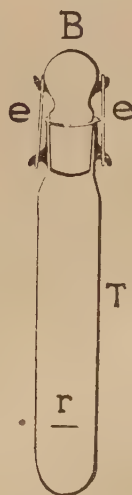


FIG. 2.

Tube à réaction.

- B, ballon pour les tissus ;
- B', ballon pour le sang ;
- C, microcolonne rectificatrice ;
- R, réfrigérant et son petit renflement ;
- t, tube d'arrivée du liquide distillé ;
- T, tube à réaction avec son trait repère r.

(1) Ch. VOLCK, constructeur, 5, rue de la Chaîne, Strasbourg.

DESCRIPTION. — Il se compose d'un petit ballon B (fig. 1), à col court s'il s'agit d'un tissu, ou à col un peu plus allongé B' (fig. 1) s'il s'agit du sang, d'un volume de  $12\text{ cm}^3$  environ compté jusqu'à l'origine du col ; le diamètre du col ne doit pas être inférieur à 18-20 mm. de diamètre intérieur. Ce ballon est surmonté d'une microcolonne à rectification de Vigreux C de 12 mm. de diamètre moyen et de 85 mm. de hauteur, munie de pointes sur une longueur de 65 mm. Cette colonne est reliée par un tube de caoutchouc à un micro-réfrigérant R portant à sa partie supérieure une petite boule *b* de 15 mm. de diamètre à laquelle est soudé intérieurement un tout petit tube coudé par où passera la vapeur. Ce microréfrigérant a 80 mm. de longueur utile ; on le réunit, par un tube de caoutchouc, à un tube de verre de diamètre réduit, *t*, qui plonge dans un ou deux dixièmes de centimètre cube d'eau contenus dans le tube à réaction (fig. 2, p. ci-contre) qui porte un trait repère *r* à  $2\text{ cm}^3,5$ .

#### *Principe du contrôle de l'appareil à microdistillation.*

A  $6\text{ cm}^3$  d'eau distillée ou d'une solution d'acide picrique saturée ou non, on ajoute une quantité, *pesée*, d'une solution aqueuse d'alcool à 0,1 ou 0,3 p. 1000 en poids, de manière à mettre en jeu des quantités d'alcool comprises entre 75  $\gamma$  et 500  $\gamma$ , voire dans quelques expériences 600  $\gamma$  et même 1000  $\gamma$ . On distille dans l'appareil qui vient d'être décrit et on recueille  $2\text{ cm}^3,5$  de distillat. Cette série d'opérations est effectuée en suivant exactement et point par point les indications fournies pour le sang à la page 28.

Ces expériences qui permettent de contrôler la microdistillation de quantités très petites d'alcool et qui constituent en fait des expériences préliminaires au dosage proprement dit de l'alcool dans le sang, montrent qu'on retrouve dans le distillat la quantité d'alcool introduite dans le ballon et cela aux erreurs d'expérience près, c'est-à-dire avec une erreur relative de 1 à 2 p. 100, qui est celle du submicrodosage lui-même que nous allons décrire maintenant. Les expériences de contrôle de cet appareil figurent dans le tableau II de notre mémoire original [106].

2° *Submicrodosage de l'alcool à partir d'une solution aqueuse d'alcool pur.*

On sait que la microméthode de NICLOUX permet de doser jusqu'à 0 mg.,5 d'alcool avec une erreur n'excédant pas 2 p. 100. Il nous a suffi de lui apporter quelques modifications pour la rendre applicable aux quantités qui nous intéressent, 0 mg.,1 à 0 mg.,5. Ces modifications sont les suivantes :

1° Emploi pour l'estimation du sel de MOHR en excès d'une solution de permanganate *diluée cinq fois* pour que la titration soit plus précise.

2° Détermination, par des dosages témoins, des substances réductrices contenues dans les réactifs ; leur valeur exprimée en bichromate est soustraite du chiffre obtenu dans le dosage de l'alcool.

3° Emploi pour l'oxydation d'un tube à réaction de dimensions appropriées au volume plus réduit de la solution alcoolique à doser et aux petites quantités de réactifs mises en jeu.

Ajoutons puisqu'il s'agit d'un submicrodosage, que la plus grande propreté chimique est de rigueur, la moindre trace de substance réductrice pouvant fausser les dosages.

Voici maintenant comment il convient d'opérer.

SOLUTIONS TITRÉES ET RÉACTIF NÉCESSAIRES. — 1° *Bichromate de potassium*. L'emploi est limité à une seule solution : la solution A du microdosage, à 4 g.,262 par litre : 1 cm<sup>3</sup> correspond à 1 mg. d'alcool. Cette solution est la solution étalon ; pratiquement elle se conserve indéfiniment.

2° *Sulfate de fer ammoniacal* (Sel de MOHR). — La même que celle du microdosage, par conséquent à 17 g.,027 par litre : 2 cm<sup>3</sup> réduisent 1 cm<sup>3</sup> de la solution A de bichromate. Dissoudre le sel, pesé, dans de l'eau distillée additionnée d'acide sulfurique : 40 cm<sup>3</sup> à 66,6 p. 100 en volume pour 1 litre.

3° *Permanganate de potassium*. — Solution du microdosage diluée 5 fois, soit à 0 g.,2746 par litre (1,373 : 5). Prendre au moment de l'usage 20 cm<sup>3</sup> très exactement mesurés de la solution-mère laquelle se conserve très bien à l'obscurité et les amener à 100 cm<sup>3</sup>. Si l'on en prépare une quantité plus grande, garder la solution dans un flacon noir à l'obscurité.

*Réactif.* — Acide sulfurique pur bouilli,  $d = 1,84$ , étendu de la moitié de son volume d'eau : l'acide est donc à 66,6 p. 100 en volume.

La vérification des solutions titrées se fait comme dans le cas du microdosage en utilisant le tube à réaction de la fig. 11.

MODE OPÉRATOIRE. — D'une façon générale les quantités d'alcool mises en œuvre ne doivent pas dépasser 0 mg.,5 et, de préférence, n'être pas inférieures à 0 mg.,1. Il n'y a aucun inconvénient toutefois — et le cas se présentera souvent pour les tissus — à opérer sur des quantités comprises entre 0,5 et 1 mg.

Le tube à réaction T (fig. 2) que peut fermer un bouchon de verre B soigneusement rodé de 13 mm. de diamètre intérieur, de 10 cm<sup>3</sup> de longueur, d'un volume de 14 cm<sup>3</sup> environ porte un trait repère, *r*, indiquant le volume de 2 cm<sup>3</sup>,5 : c'est là en effet le volume de solution alcoolique sur lequel on va systématiquement opérer. Tube et bouchon sont munis de deux petits ergots de verre soudés, diamétralement opposés, sur lesquels s'accrochent un ou deux élastiques, *e*, qui maintiennent le bouchon : c'est qu'en effet, en raison du volume réduit du tube, on peut craindre un excès de pression intérieure lorsqu'on immergera celui-ci dans le bain-marie à 85°. Ces tubes sont lavés au mélange sulfochromique, rincés et passés à la vapeur avant leur emploi.

Au liquide alcoolique dont le volume est, nous venons de le dire, de 2 cm<sup>3</sup>,5, on ajoute avec une pipette 1 cm<sup>3</sup>,25 d'acide sulfurique à 66,6 p. 100, puis, après refroidissement, 0 cm<sup>3</sup>,5 de la solution A de bichromate (1). On humecte le bouchon rodé de deux gouttes d'acide sulfurique à 66,6 p. 100, on bouche soigneusement, on passe les élastiques aux ergots, on agite le tube légèrement afin de mélanger son contenu et on porte le tout au bain-marie réglé à 85° : on l'y laisse une heure.

Parallèlement, on a mis en expérience — c'est le *tube témoin* — 2 cm<sup>3</sup>,5 d'eau distillée, 1 cm<sup>3</sup>,25 d'acide sulfurique à 66,6 p. 100 et la même quantité de bichromate.

Le bichromate est mesuré avec une pipette en 1/100 de cm<sup>3</sup>. La pipette n'est jamais essuyée avec du papier filtre, mais avec un linge de toile propre et usagé pour éviter l'introduction dans le réactif de poussières cellulosiques.

(1) Ou 0 cm<sup>3</sup>,75, ou même 1 cm<sup>3</sup> si les quantités d'alcool approximativement prévues sont de l'ordre de 0 mg.,5 à 1 mg.

Le dosage qui termine l'opération se fait en laissant tomber le sulfate ferreux : d'abord jusqu'à disparition de la couleur jaune du bichromate, puis apparition de la teinte bleu vert. On titre en retour l'excès de sel de MOHR par la solution de permanganate qu'on laisse tomber par gouttes de un centième de centimètre cube jusqu'au virage au rose très pâle facile à saisir avec un peu d'habitude ; une goutte suffit pour un œil exercé, deux gouttes pour un œil qui l'est moins.

L'utilisation du tube témoin permet de tenir compte des impuretés oxydables par le mélange sulfochromique, que peuvent contenir les réactifs, l'acide sulfurique en particulier, même le plus pur.

*Précision.* — Toutes les opérations, cela va sans dire, sont conduites microanalytiquement : burettes de 2 cm<sup>3</sup> en centièmes pour les solutions de sulfate de fer et de permanganate, livrant des gouttes de 0 cm<sup>3</sup>,01, etc. etc... Le virage avons-nous dit peut être obtenu avec une goutte de 0 cm<sup>3</sup>,01 de la solution de permanganate diluée. Or cette goutte représente une quantité d'alcool (voir plus bas) égale à 0 mg.,001 soit 1 γ. Telle est l'erreur absolue que peut donner la titration.

Remarquons que si deux gouttes sont nécessaires l'erreur absolue est alors de 2 γ. On en déduit immédiatement la valeur de l'erreur relative qui sera respectivement de 2 ou de 4 p. 1000 si la quantité d'alcool dosé est de 0 mg.,5 soit 500 γ ; de 5 p. 1000 ou de 1 p. 100 pour des quantités d'alcool de l'ordre de 200 γ ; de 1 ou 2 p. 100 si cette quantité est voisine de 100 γ. Cette précision comme on le voit est remarquable.

*Calculs.* — Pour plus de simplicité, nous adopterons comme unité de poids le millième de milligramme,

1 cm<sup>3</sup> de bichromate, solution A, oxyde 1 mg. d'alcool soit 1000 γ.

2 cm<sup>3</sup> de la solution de sel de MOHR réduisent 1 cm<sup>3</sup> de la solution précédente ; il s'ensuit que 1 cm<sup>3</sup> équivaut à 500 γ d'alcool.

5 cm<sup>3</sup> de la solution de permanganate oxydent 1 cm<sup>3</sup> de la solution de sel de MOHR, donc 1 cm<sup>3</sup> correspond à 100 γ d'alcool.

Désignons par  $\alpha$  — c'est ordinairement 0 cm<sup>3</sup>,5 — la quantité de bichromate,  $m$  et  $n$  les volumes respectifs de sulfate ferreux et de permanganate employés dans l'opération témoin. Tous ces volumes étant exprimés en γ d'alcool, ce qui revient à multiplier par 1000 le volume de bichromate (en

général 0 cm<sup>3</sup>,5), celui du sel de MOHR par 500 (1), celui du permanganate par 100 (2), on a évidemment :

$$\text{Substances réductrices des réactifs comptées en alcool} \\ = a - (m - n) \quad (\text{I})$$

Soit maintenant, pour la même quantité  $a$  de bichromate,  $m'$  et  $n'$  les volumes respectifs de sulfate ferreux et de permanganate employés pour le dosage, exprimés dans les mêmes unités, on pourra écrire :

$$\text{Alcool} + \text{substances réductrices des réactifs} = a - (m' - n') \quad (\text{II})$$

La quantité réelle d'alcool dosée est de toute évidence la différence entre les quantités exprimées par les égalités (II) et (I), on aura donc finalement :

$$\text{Alcool en } \gamma = (m - n) - (m' - n') \quad (\text{III})$$

Les expériences de contrôle faites sur des solutions à 0 g.,1 et 0 g.,3 p. 1000 et dont on prenait de 1 à 2 cm<sup>3</sup>,5 figurent dans le tableau I de notre mémoire original [106].

### 3° Submicrodosage de l'alcool dans le sang.

PESÉE DU SANG ET DISTILLATION. — Le sang est recueilli à la sortie du vaisseau par la pipette de WIDMARK [212]. Elle consiste essentiellement en un microtube en forme de S pouvant contenir 0 g.,2 à 0 g.,5 de sang qu'on y fait pénétrer par aspiration. Si le sang appartient à une espèce pour laquelle la coagulation n'est pas rapide, on le pèse en se servant de la pipette même, le poids étant obtenu par différence entre la tare de la pipette pleine et celle de la pipette vidée, par soufflage, dans le microballon de l'appareil à distillation, lequel contient, introduits à l'avance, 6 cm<sup>3</sup> de solution saturée d'acide picrique. Si, comme c'est souvent le cas, le sang coagule rapidement, la pipette de WIDMARK ne sert qu'au prélèvement, et la pesée se fait dans le microballon. Celui-ci, chargé préalablement des 6 cm<sup>3</sup> d'acide picrique, est taré, muni de sa colonne de rectification laquelle est bouchée par un fragment d'agitateur monté sur un petit tube de caoutchouc. La pesée n'est exacte que si l'on évite soigneusement l'ascension de l'acide picrique sur le rodage du col.

(1) Volume lu sur la burette exprimé en centièmes de centimètre cube, puis multiplié par 5.

(2) Volume lu sur la burette, exprimé en centième de centimètres cubes.

On ajuste le ballon et sa colonne de rectification au réfrigérant puis on chauffe le ballon avec une petite flamme, la distillation s'effectue dès que l'ébullition commence. On remarque que l'acide picrique, substance cependant aisément entraînable par la vapeur d'eau, ne dépasse pas le tiers inférieur de la colonne rectificative de Vigreux : cela tient simplement à ce fait que le diamètre du col du ballon et celui de la colonne étant relativement très grands, la vitesse du courant de vapeur émise par le liquide en ébullition est relativement très faible, ce qui réduit *ipso facto* l'entraînement de la substance qui accompagne la vapeur d'eau, ici l'acide picrique. Pendant la distillation, sauf tout au début, le tube *t* est appliqué le long de la paroi du tube T sans plonger dans le distillat qui s'y accumule.

Dès que l'on a recueilli 0 cm<sup>3</sup>,7 à 0 cm<sup>3</sup>,8 de distillat, soit le tiers environ du volume de 2 cm<sup>3</sup>,5 qu'il sera nécessaire d'obtenir, on retire le feu au-dessous du ballon ; la distillation s'arrête, le liquide qui se trouve dans le tube *t* et dans le tube intérieur du réfrigérant tend à reprendre — en raison du vide partiel qui se crée dans le ballon — le chemin qui y conduit, mais sur ce chemin il trouve la petite boule *b* qui le lui interdit et ce liquide s'y accumule. On laisse rentrer quelques bulles d'air et on chauffe à nouveau ; l'ébullition reprend, la vapeur chasse l'air, le contenu de la petite boule redescend par le tube *t* et finalement est expulsé dans le tube à réaction T. On répète cette opération trois fois au cours de la distillation ce qui permet non seulement d'obtenir, sans démonter l'appareil, la totalité du liquide distillé lequel ne peut plus s'accumuler ni dans le tube du réfrigérant ni dans le tube *t*, mais encore réalise, du moins à la troisième fois, un lavage de toutes les parois des tubes où passe le liquide distillé.

DOSAGE PROPREMENT DIT. — Le distillat, d'un volume de 2 cm<sup>3</sup>,5, contient tout l'alcool. Pour doser celui-ci on se reportera à la technique décrite plus haut (voir p. 26).

Il va sans dire que toutes les parties de l'appareil, y compris le tube T, avant leur emploi, sont soigneusement débarrassés de toute matière qui pourrait les souiller. A cet effet on les soumet à l'action du mélange sulfochromique chaud puis on les rince à l'eau distillée et on les lave enfin, pour terminer, à la vapeur. Les deux petits tubes de caoutchouc qui réunissent la colonne au réfrigérant et le réfrigérant au

tube *t* sont traités par de la soude très diluée à l'ébullition, puis par de l'eau distillée et rincés finalement à froid à l'eau distillée. Ces précautions sont indispensables, toute trace de matière organique pouvant fausser le dosage.

EXPÉRIENCE DE CONTRÔLE. — A un poids déterminé de sang, on ajoute un poids déterminé d'une solution alcoolique étendue, titrée, de manière que la teneur en alcool du mélange ainsi préparé soit de l'ordre de 1 à 3 p. 1000. On en prélève 100 à 400 mg., comme il vient d'être dit, on distille et, dans le distillat, on dose l'alcool.

Les résultats de ces expériences sont réunis dans le tableau XXXIV ci-contre.

Il eût été logique de soustraire de l'alcool trouvé les substances réductrices volatiles normalement contenues dans le sang et qui passent à la distillation dans notre appareil. Or il faut dire que nous avons toujours employé, dans les expériences de contrôle qui figurent dans le tableau, du sang de Chien prélevé par ponction cardiaque : nous n'avons trouvé, comme substances réductrices comptées en alcool, que des quantités comprises entre 10 et 20 mg. par litre, soit 1 à 2  $\gamma$  pour 100 mg. de sang. La correction serait donc de 1 à 2 p. 100. Or nous ne l'avons pas faite, car cette erreur, en plus, paraît être compensée par une erreur, en moins, due à une perte d'alcool du même ordre au cours de la distillation qui s'effectue, comme il a été dit, en présence d'acide picrique et où les protéides sont toujours coagulés. En tout cas la concordance des chiffres théoriques et des chiffres trouvés paraît corroborer cette manière de voir.

#### 4° *Submicrodosage de l'alcool dans les tissus.*

Nous apportons pour la première fois la solution de ce problème (1).

On opère exactement comme pour le sang. Dans le petit ballon B, taré, muni de sa colonne de rectification bouchée et contenant à l'avance 3 cm<sup>3</sup> de la solution saturée d'acide picrique et 3 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, on fait tomber un fragment de tissu d'un poids compris entre 100 et 500 mg., voire un gramme et on tare à nouveau : on obtient ainsi le poids de tissu mis en expérience. Avec une paire de ciseaux fins on le

(1) La méthode de WIDMARK, nous l'avons déjà fait remarquer, ne s'applique qu'au sang.

## Submicrodosage de l'alcool dans le sang. Expériences de contrôle.

| Alcool<br>de la prise | Sel de Mohr     |                       | Permanganate<br>n témoin<br>n' dosage | m — n                      | m' — n' | Alcool trouvé<br>(m — n) — (m' — n') | Erreur<br>p. 100 |
|-----------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------|--------------------------------------|------------------|
|                       | employé         | m témoin<br>m' dosage |                                       |                            |         |                                      |                  |
| γ                     | cm <sup>3</sup> |                       | 1/100 de cm <sup>3</sup>              |                            |         | γ                                    |                  |
| Témoin I              | 1               | 500                   | 14                                    | 486 { Moy.<br>486 }        |         |                                      |                  |
| Témoin II             | 1               | 500                   | 14                                    |                            |         |                                      |                  |
| 261,4                 | 0,5             | 250                   | 26                                    |                            | 224     | 262                                  | + 0,3            |
| 251,2                 | 0,5             | 250                   | 15                                    |                            | 235     | 251                                  | 0                |
| 253,9                 | 0,5             | 250                   | 20                                    |                            | 230     | 256                                  | + 0,8            |
| 297,5                 | 0,45            | 225                   | 35                                    |                            | 190     | 296                                  | — 0,5            |
| 306,5                 | 0,4             | 200                   | 16                                    |                            | 184     | 302                                  | — 1,5            |
| 348,2                 | 0,4             | 200                   | 25                                    |                            | 175     | 311                                  | — 2,3            |
| 361,1                 | 0,4             | 200                   | 68                                    |                            | 132     | 354                                  | — 2              |
| Témoin I              | 1               | 500                   | 20                                    | 480 { Moy.<br>480 }<br>480 |         |                                      |                  |
| Témoin II             | 1               | 500                   | 20                                    |                            |         |                                      |                  |
| Témoin III            | 1               | 500                   | 20                                    |                            |         |                                      |                  |
| 108,7                 | 0,8             | 400                   | 30                                    |                            | 370     | 110                                  | + 1,2            |
| 115,7                 | 0,8             | 400                   | 38                                    |                            | 362     | 118                                  | — 0,7            |
| 139,8                 | 0,75            | 375                   | 37                                    |                            | 338     | 142                                  | + 1,6            |
| 158,2                 | 0,75            | 375                   | 51                                    |                            | 324     | 156                                  | + 1,8            |
| 165,6                 | 0,75            | 375                   | 60                                    |                            | 315     | 165                                  | — 0,4            |
| 182,7                 | 0,70            | 350                   | 58                                    |                            | 292     | 188                                  | + 3              |
| 195,5                 | 0,6             | 300                   | 14                                    |                            | 286     | 194                                  | — 0,8            |
| 217,2                 | 0,57            | 285                   | 24                                    |                            | 261     | 219                                  | — 0,9            |
| 220,8                 | 0,55            | 275                   | 15                                    |                            | 260     | 220                                  | — 0,3            |
| 224,5                 | 0,55            | 275                   | 22                                    |                            | 253     | 227                                  | + 1,1            |
| 252,6                 | 0,5             | 250                   | 18                                    |                            | 233     | 248                                  | — 1,9            |
| 270,5                 | 0,5             | 250                   | 39                                    |                            | 211     | 269                                  | — 0,5            |

Quantité de bichromate, la même dans tous les essais : 0 cm<sup>3</sup>,5 solution A.

divise ensuite, au sein de l'acide picrique, en très petits fragments. On remonte l'appareil : colonne de rectification, réfrigérant, tube qui y fait suite, tube pour recueillir le distillat en suivant point par point, les indications données pour la distillation du sang. L'alcool est finalement dosé dans le distillat.

Il n'est pas possible, cela se conçoit, d'instituer pour les tissus des expériences de contrôle analogues à celles qui ont été indiquées pour le sang. Les seules que nous ayons pu faire ont été les suivantes : *a*) Dosage effectué, par exemple quatre fois, sur quatre échantillons d'un même tissu et comparaison des résultats ; *b*) comparaison du submicrodosage au microdosage sur un même tissu.

Voici quelques résultats pris parmi un grand nombre d'autres semblables :

*Dosages répétés sur un même tissu (cerveau).*

| Poids du tissu<br>en mg. | Alcool trouvé                   |         |
|--------------------------|---------------------------------|---------|
|                          | Quantité absolue<br>en $\gamma$ | P. 1000 |
| 110,9                    | 121                             | 1,09    |
| 233                      | 255                             | 1,09    |
| 278,3                    | 307                             | 1,10    |
| 356                      | 392                             | 1,10    |

A n'en pas douter les quatre opérations du dosage donnent les mêmes résultats, la petite différence constatée correspondant à une erreur qui est celle que donne la méthode de dosage elle-même.

La comparaison du submicrodosage au microdosage est au moins aussi instructive ; voici en effet — les microdosages ayant tous été faits, selon NICLOUX, sur 5 cm<sup>3</sup> de distillat — les résultats que nous avons obtenus.

*Comparaison du microdosage et du submicrodosage.*

| Microdosage                |                   |                        |                     |              | Submicrodosage    |                     |              |
|----------------------------|-------------------|------------------------|---------------------|--------------|-------------------|---------------------|--------------|
| Tissu                      | Poids<br>du tissu | Volume<br>du distillat | Alcool trouvé       |              | Poids<br>du tissu | Alcool trouvé       |              |
|                            |                   |                        | Quantité<br>absolue | p. 1000      |                   | Quantité<br>absolue | p. 1000      |
|                            | g.                | cm <sup>3</sup>        | mg.                 |              | mg.               | γ                   |              |
| Muscle (de poisson)<br>id. | 5,908             | 20                     | 8,360               | <b>1,416</b> | 273,2             | 391                 | <b>1,429</b> |
|                            | 11,993            | 25                     | 7,725               | <b>0,645</b> | 511,3             | 335                 | <b>0,656</b> |
| Foie (Lapin) . . . . .     | 101,50            | 500                    | 144,5               | <b>1,423</b> | 347               | 491,5               | <b>1,416</b> |
|                            |                   |                        |                     |              | 455               | 647,5               | <b>1,423</b> |
| Cerveau (Lapin) . . .      | 17,350            | 50                     | 14,75               | <b>0,850</b> | 473               | 402                 | <b>0,846</b> |
|                            |                   |                        |                     |              | 385               | 327,5               | <b>0,850</b> |

Dans la partie expérimentale de ce travail figurent de nombreux exemples d'application de notre submicrométhode de dosage de l'alcool, qu'il s'agisse de l'étude des courbes l'alcoolémie, de la répartition de l'éthanol dans les tissus ou de ses processus d'oxydation. C'est aussi le submicrodosage que nous appliquons dans la partie terminale de notre technique de mesure de l'alcool oxydé par les tissus *in vitro* (voir plus loin).

## 2° Détermination du coefficient d'éthyloxydation.

### Préparation des animaux.

L'état physiologique dans lequel se trouvent les animaux au moment de l'expérience joue un rôle décisif, comme l'ont montré nos recherches. Lorsque les sujets en expérience doivent être à jeun, c'est-à-dire hors de l'influence de l'action dynamique spécifique des aliments (cas où l'on mesure le Métabolisme basal), ils sont privés de nourriture et ne reçoivent que de l'eau pendant le temps nécessaire et suffisant pour que leur quotient respiratoire atteigne 0,72 à 0,75 au maximum. Durant cette période de préparation, les animaux sont maintenus dans une étuve chauffée électriquement dont la température est celle de leur neutralité thermique, 26 à 30° C suivant l'espèce.

En règle générale, pour la détermination des coefficients d'éthyloxydation spécifiques de l'espèce, on se place dans

des conditions telles que le sujet en expérience ne brûle, au moment où on lui donne l'alcool, que du glucose. Pour cela, on lui donne à la sonde ou à la pipette (Rat-Souris) 2 heures avant l'alcool, une solution de glucose contenant assez de sucre pour couvrir ses échanges pendant 3 ou 4 heures.

#### **Préparation des solutions d'alcool servant aux injections.**

L'alcool utilisé est l'alcool absolu du commerce. On le redistille sur sodium en perdant durant la rectification les 100 premiers et 100 derniers centimètres cubes.

Les solutions d'alcool dilué à environ 20 p. 100 conservent assez bien leur titre ; on dilue l'alcool absolu avec du liquide de RINGER de façon à ce que le titre soit voisin de 20 p. 100 en poids. Le titre exact est toujours déterminé avant chaque série d'expériences par un dosage fait en double, conduit par la microtechnique de NICLOUX (1931).

#### **Injections.**

Les injections sous-cutanées ou intrapéritonéales sont faites avec les précautions habituelles. Les injections intra-veineuses sont pratiquées tantôt dans la jugulaire externe ou la saphène (Lapin, Cobaye), tantôt dans la veine dorsale de la verge (Rat).

Les quantités d'alcool injectées sont établies en pesant par double pesée sur une balance de Curie la seringue chargée de solution alcoolique avant et après l'injection. La graduation de la seringue sert simplement de guide.

#### **Récolte du sang servant aux dosages.**

Le sang est pris, chez le Rat, par ponction du cœur, à l'aide d'une seringue de 1 cm<sup>3</sup> munie d'une aiguille de gros-seur appropriée. Chez le Lapin, on utilise la ponction de la carotide en amont de la thyroïdienne après avoir dénudé l'artère, quand il s'agit de prises répétées.

On voit que nous n'avons jamais fait de dosages que *sur du sang central*, artériel, jamais sur du sang emprunté aux petites veines périphériques.

#### **Broyage quantitatif des animaux sous acide picrique et distillation de l'alcool.**

La technique est très simple avec les petits animaux (Souris-Rats jusqu'à 100 g. environ). L'animal est haché avec des

ciseaux courbés dans un verre conique à pied sous acide picrique saturé (10 p. 1000). On introduit la masse hachée dans un matras à KJELDAHL de dimensions appropriées et on distille dans un appareil de SCHLOESING-AUBIN suivant les indications de M. NICLOUX [160].

*Rats de 100 à 400 grammes.*

Ils sont suivant les cas assommés, ou égorgés sous acide picrique. On fend d'un coup de ciseau la peau et les muscles de l'abdomen pour empêcher les projections pendant le broyage. L'animal est introduit la tête en avant dans une machine à broyer (Modèle : Alexanderwerk n° 20 N) de 80 mm. de diamètre intérieur. On utilise ici la plaque à trous de 4 mm. pour le passage de la purée obtenue après action des couteaux. Pendant le broyage on verse sans arrêt un jet de pissette d'acide picrique à 10 p. 1000 dans la machine. Le produit du broyage est reçu dans l'acide picrique. Le broyage est terminé en 2 minutes. La machine est démontée et lavée sous un jet d'acide picrique ; le nettoyage est fait au moyen d'ouate-cellulose par un aide muni de gants de caoutchouc, qu'on peut laver également à l'acide picrique. La peau de l'animal arrêtée par les couteaux est coupée en 3 ou 4 fragments. L'ensemble des eaux de lavage, de l'ouate-cellulose employée pour nettoyer la machine est réuni au produit de broyage ; on a en tout 2 litres environ qu'on introduit dans un ballon en Pyrex à fond rond de 3 litres au moyen d'un entonnoir à douille de 30 mm. de diamètre. Dans tout tissu broyé, touché par l'acide picrique à 10 p. 1000 l'alcooldéshydrase est hors d'état d'attaquer l'alcool. La distillation après bonne agitation du ballon, peut être différée de 48 heures sans inconvénients. Pour un Rat de 350 g., il ne s'écoule pas plus de 7 minutes entre la mort et le moment où la distillation peut être mise en marche si les deux expérimentateurs ont un peu d'entraînement. Les contrôles montrent que l'opération est parfaitement quantitative.

Le ballon de 3 litres contenant le Rat broyé est chauffé sur un entonnoir de BABO à fond protégé par une toile métallique. On condense les vapeurs avec un appareil à serpentin d'étain type SCHLOESING-AUBIN dont le réfrigérant doit avoir une longueur utile de 30 cm<sup>3</sup> et un courant d'eau de rapidité maximale.

L'ampoule fixée au bout du tube d'étain par où sort le distillat plonge dans un Erlenmeyer en Pyrex de 1 litre con-

tenant environ 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. L'Erlenmeyer plonge dans de l'eau glacée dont la température ne dépasse pas environ 10°. Le distillat doit passer froid. La distillation se fait très facilement et sans mousse ; on recueille environ 750 à 800 cm<sup>3</sup>. Le distillat ayant repris la température de 15°, on amène à 1 litre dans une fiole jaugée. Une prise servira à faire le dosage.

Le distillat ne doit jamais être coloré par de l'acide picrique entraîné. Il contient quelquefois des cristaux blancs, légers, d'acides gras qu'on élimine par filtration sur un petit tampon de coton de verre. Les distillats opalescents donnent des titrations normales.

#### *Cas du Pigeon.*

On opère comme pour le Rat ; on enlève les grosses plumes des ailes et de la queue avant le broyage. Nous avons peu employé cette espèce qui, pour des races non sélectionnées, donne fréquemment des C. E. O. aberrants.

#### *Cas du Cobaye.*

Ayant placé l'animal tué dans un cuvette à photographie en porcelaine de 35 × 25 cm. environ, on fend l'abdomen et prélève instantanément le foie et les autres viscères qui sont broyés dans la machine sous acide picrique. Un aide muni de gants de caoutchouc dépouille rapidement l'animal. Au fur et à mesure du dépouillement, on couvre d'un jet de pissette à acide picrique la face interne de la peau et toutes les surfaces musculaires mises à nu. La peau est conservée dans la cuvette sous couche d'acide picrique ; elle sera coupée aux ciseaux en fin d'opération. La carcasse éviscérée est broyée rapidement dans la machine. Selon le volume final obtenu après les lavages, on distille dans un ballon de 4 ou 5 litres. Ici encore, on recueille un distillat représentant 1/3 à 1/4 du volume total avec les mêmes précautions que celles ci-dessus décrites.

A partir des Cobayes pesant 7 à 800 grammes et pour tous les animaux plus gros, on n'emploie plus les plateaux à trous de 4 mm. du broyeur, mais ceux à trous de 10 mm., l'expérience nous ayant montré que la distillation de l'alcool est quantitative dans les deux cas.

Le tube digestif et son contenu sont broyés et distillés séparément afin de permettre la correction de l'alcool normal (voir plus loin).

### *Cas du Lapin ou du Coq.*

Les Coqs de 2 kg. ou les Lapins de 3 kg. représentent les animaux de poids limite pour lesquels la méthode de détermination directe des coefficients d'éthyloxydation reste exacte et pratique.

Schématiquement, la technique suivie est la même que dans le cas du Cobaye ; quelques détails d'exécution que la pratique fixe et que tout expérimentateur trouvera de lui-même, permettent de raccourcir divers temps de l'opération. Le concours d'un ou deux aides est en général indispensable. Avec un peu d'entraînement, même appliquée à ces gros animaux, l'expérience ne présente pas de difficultés particulières et il suffit de quelques minutes pour dépouiller ou plumer l'animal et l'amener à l'état de purée dans l'acide picrique.

Pour le broyage, la carcasse de l'animal dépouillé et éviscéré est coupée en deux avec un costotome à la hauteur des vertèbres lombaires pour être facilement introduite dans le broyeur. La peau qui a été conservée dans l'acide picrique depuis le prélèvement, est coupée en lanières avec un rasoir. Les aides étant également munis de gants de caoutchouc, le lavage quantitatif des mains par jet de pissette se fait facilement au-dessus de la cuvette photographique qui sert au dépouillement. On aboutit, suivant la taille des animaux, à des volumes assez grands pour que l'ensemble nécessite 3, éventuellement 4 ballons de 6 litres en Pyrex pour la distillation. On recueille 3 à 4 litres de distillat qui, après avoir été amené à 5 litres dans une fiole jaugée et homogénéisé, fournit, comme de coutume, les prises nécessaires aux dosages.

Pour le Lapin, le tube digestif et son contenu sont toujours traités séparément, après pesée, afin de permettre la correction, souvent importante, due à l'alcool des fermentations intestinales ou aux substances titrant comme lui par le bichromate sulfurique.

### *Corrections pour l'alcool normal du tube digestif chez les herbivores.*

Chez les carnivores et les omnivores les quantités d'alcool normal trouvées dans l'organisme total sont faibles et telles qu'elles compensent à une faible erreur près, la perte inévi-

table que comporte la distillation de l'éthanol (restant dans l'organisme après injection) en présence des constituants du corps de l'animal. On trouve chez la Souris (totale) moins d'un mg. d'alcool ; chez le Rat pour des animaux pesant de 200 à 300 g., il distille de 6 à 8 mg. de substances titrant comme l'alcool.

Chez les herbivores il n'en est plus ainsi et selon les conditions nutritives le tube digestif peut contenir des quantités d'alcool assez grandes pour fausser la détermination du C. E. O. s'il n'en était pas tenu compte.

Disons tout de suite que chez le Lapin même avec des teneurs du tube digestif total et de son contenu dépassant 1 g. d'alcool par kg. nous n'avons jamais trouvé dans le sang ou le reste de l'organisme de quantités excédant 25 mg. par kg. Tout se passe comme si l'alcool, où les substances titrant comme lui provenant des fermentations digestives, diffusait très lentement.

Quand on ajoute de l'éthanol à un *Lapin éviscéré*, broyé, on le retrouve comme dans le cas du Rat ou du Pigeon avec une erreur n'excédant pas  $\pm 2$  p. 100. Il est donc inutile de tenir compte, ici encore, de l'alcool normal des tissus et du sang. La correction peut se borner au tube digestif et à son contenu. Elle est facilitée par les constatations expérimentales suivantes :

1° Quelle que soit la teneur en éthanol normal du tube digestif total, la teneur du reste de l'animal n'excède jamais 25 mg. par kg.

2° Chez des animaux ayant subi un jeûne prolongé — 3 jours ou plus — la teneur en alcool normal du tube digestif est voisine de celle de l'organisme total.

3° Si à des Lapins ayant subi ce jeûne prolongé on injecte de l'éthanol, on trouve en sacrifiant l'animal une teneur en alcool du tube digestif tout à fait voisine de celle du sang et des organes.

Ceci permet de pratiquer, dans le cas d'animaux soumis à des régimes variés, la correction pour l'alcool normal du tube digestif. Dans le cas du Lapin et du Cobaye, nous avons toujours au moment du sacrifice de l'animal prélevé séparément le tube digestif + son contenu ; après broyage dans l'acide picrique et distillation, l'éthanol en a été dosé séparément. On détermine par ailleurs le pourcentage en alcool du sang

et des parenchymes. On a donc l'excès de teneur du tube digestif, que l'on défalque de l'alcool restant dans l'organisme avant de faire le calcul de l'alcool consommé par l'animal.

*Exemple de correction* : Soit un Lapin de 2 kg.,800 soumis depuis 48 h. à un régime riche en glucides. On lui injecte 4 g.,2 d'éthanol et on le tue après 2 heures. On trouve pour le sang et les organes une teneur de 1 g.,13 p. 1000 en alcool ; pour l'animal éviscéré 0,88 p. 1000, la quantité absolue d'alcool retrouvée dans ces 2 fractions étant de 2 g.,095. Pour le tube digestif et son contenu (pesant 515 g.), on trouve 0 g.,952 (1,84 p. 1000). Avec une teneur en alcool de 1,13 p. 1000, on aurait dans le tube digestif 582 mg. Donc il faut faire une correction de 370 mg. pour l'éthanol normal.

On a : alcool retrouvé dans l'animal =  $2,095 + 0,582 = 2 \text{ g.},677$ . Alcool rejeté par les émonctoires = 20 mg. total =  $2 \text{ g.},697$ .

Alcool oxydé par l'animal =  $4,200 - 2,697 = 1 \text{ g.},503$ .

soit pour le C. E. O.  $\frac{1,503 \times 1 \text{ h.} \times 1 \text{ kg.}}{2 \text{ h.} \times 2 \text{ kg.},8} = 268 \text{ mg. kgh.}$

Sans correction on aurait eu 202, soit une erreur en moins de 24 p. 100. L'erreur est évidemment d'autant plus grande que la quantité d'alcool injectée est plus petite et la durée de l'expérience plus courte.

#### *Exemples de teneurs en alcool du tube digestif de Lapins normaux.*

On a toujours fait 2 distillations l'une en milieu acide, la 2<sup>e</sup> en milieu alcalin.

A) Animaux ayant jeûné 48 heures. On trouve :

- 1) 80 mg. p. 515 g. de tube digestif avec son contenu, soit 0,155 p. 1000 ;
- 2) 52 mg. p. 425 g. de T. D. avec son contenu, soit 0,120 p. 1000.

B) Animaux ayant jeûné 3 jours ou plus. On trouve :

- 1) 44 mg.,5 pour 437 g. de T. D. avec contenu, soit 0,102 p. 1000.
- 2) 22 mg.,44 pour 330 g. de T. D. avec contenu, soit 0,068 p. 1000.
- 3) 14 mg.,32 pour 358 g. de T. D. avec contenu, soit 0,040 p. 1000.
- 4) 19 mg.,4 pour 452 g. de T. D. avec contenu, soit 0,043 p. 1000.

C) Animaux au régime normal sans jeûne.

- 1) 338 mg. pour 583 g. de T. D. avec contenu, soit 0,580 p. 1000.
- 2) 180 mg. pour 507 g. de T. D. avec contenu, soit 0,355 p. 1000.

D) Animaux ayant reçu un régime riche en glucides.

- 1) 484 mg. pour 615 g. de T. D. avec contenu, soit 0,787 p. 1000.
- 2) 770 mg. pour 545 g. de T. D. avec contenu, soit 1,413 p. 1000.
- 3) 1 g.,166 pour 682 g. de T. D. avec contenu, soit 1,710 p. 1000.

*Exemples montrant l'inutilité d'une correction pour l'animal sans tube digestif, ou pour l'animal total y compris le tube digestif si le jeûne excède 48 heures.*

a) *Animal soumis à un régime quelconque.* Lapin T 4, poids 3 kg.,300. Tube digestif + son contenu = 600 g. On broie l'animal d'une part, le tube digestif de l'autre. On sépare en 2 fractions égales les deux parties. En distillant la moitié de l'animal on trouve 26 mg. d'éthanol ; en distillant la moitié du tube digestif on trouve 224 mg. d'éthanol. On réunit les deux autres moitiés et on ajoute à cette purée 1 g.,890 d'alcool, on distille et on retrouve 2 g.,115 soit un excès de 225 mg. correspondant à l'alcool normal du tube digestif. D'autres expériences ont donné des résultats analogues à  $\pm 2$  p. 100.

b) Animal (51 h. de jeûne) pesant 3 kg.,600 ; on le broie, on distille la moitié de la purée et on trouve 69 mg. d'éthanol. Dans l'autre moitié on rajoute 2 g.,220 d'alcool, on distille et on trouve 2 g.,174. La distillation a donc comporté une perte de  $(2,220 + 0,069) - 2,174 = 0$  g.,115.

L'erreur en moins sur l'alcool ajouté si on ne tient pas compte de l'alcool normal est de :  $\frac{2,220 - 2,174}{2,22} = 2$  p. 100.

Plusieurs expériences de ce type ont donné le même résultat.

---

## II — Techniques physiologiques.

---

### 1° Technique de mesure des échanges par la méthode pondérale de Haldane.

La méthode de HALDANE a été souvent décrite, plus ou moins complètement par différents auteurs français : E. HÉDON, Ch. KAYSER, MAYER et NICHITA, TERROINE et ses collaborateurs en ont exposé le principe sur lequel nous ne reviendrons pas et ont décrit leurs montages personnels. Si nous exposons ici la façon dont nous l'employons et les appareils que nous utilisons c'est parce que les divers travailleurs du laboratoire du professeur SCHAEFFER l'ont modifiée pour la rendre plus précise au cours de plusieurs années d'expériences journalières, et que les perfectionnements successifs qu'elle a subie permettent actuellement d'obtenir des mesures d'échanges exactes à moins de 5 p. 100 près (E. LE BRETON, *loc. cit.* page 48). Nous la décrirons telle qu'elle est utilisée dans ce laboratoire.

\*  
\*\*

#### 1. Balances.

a) La balance qui nous sert à peser les animaux dans leurs cages étanches avant et après la mesure, est un appareil de haute précision. C'est une balance de Sartorius sous cage de verre pouvant peser 25 kilog. à  $\pm 5$  mg. près. Toutes les opérations sont conduites par double pesée.

b) Les absorbeurs d'eau ou de gaz carbonique sont pesés sur une balance à chaîne, spéciale permettant de peser au maximum 1 kg. à 1/5 de mg. près.

c) Les tubes témoins ou petits fixateurs de  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  de poids inférieurs à 500 g. sont pesés sur une balance à amortisseurs de Longue donnant le 1/10 de mg. (cas du Rat et de la Souris).

#### 2. Fixation de l'acide carbonique.

Nous n'utilisons plus, à l'exemple de certains auteurs, que la soude pure granulée, fixateur énergétique de l'acide carbo-

nique très supérieur à la chaux sodée. Beaucoup d'expérimentateurs ont abandonné ce corps parce qu'il donne dans les appareils des masses compactes de carbonate de soude qui obstruent par gonflement le passage du courant d'air ou créent des résistances. Nous avons annulé cette difficulté en employant la soude granulée mélangée de un tiers à la moitié de son volume de pierre ponce granulée sèche tamisée. Les dangers d'obstruction sont ainsi écartés. La ponce est récupérable après lavage sous eau courante et séchage.

La fixation étant d'autant meilleure que la masse de soude est plus considérable et la durée de contact avec l'air qu'on doit débarrasser de  $\text{CO}_2$  plus grande, nous répartissons la ponce sodée dans de gros tubes en U en Pyrex, soigneusement bouchés à l'émeri : la longueur totale du tube est d'environ 50 cm. et la charge d'environ 500 g. de ponce sodée (fig. 3). Ces tubes sont munis de bouchons rodés creux pour recevoir les tampons de coton de verre filtrants empêchant l'entraînement de poussières de soude ou de ponce. Ils portent des ajutages à olives et sont placés sur des supports en aluminium qui en assurent l'équilibre. Chaque tube fixe facilement 20 g. d'acide carbonique sans que le second tube couplé avec lui adsorbe autre chose qu'un peu de vapeur d'eau provenant de la réaction. Dès que les tubes ont fixé 20 g. de  $\text{CO}_2$ , on change la soude. Avec les animaux de grosse taille (Lapin de 2,5 à 3 kg.) la fixation de  $\text{CO}_2$  sur la première branche du premier tube en U se fait avec dégagement de chaleur (et de vapeur d'eau). Les tubes ne peuvent évidemment être pesés qu'après refroidissement. •

### 3. Fixation de la vapeur d'eau.

Sauf pour les tubes témoins (voir plus loin), nous n'utilisons pour fixer l'eau que l'acide sulfurique pur du commerce. Ce fixateur présente tous les avantages à condition de l'utiliser dans des barboteurs très efficaces. Si les appareils sont peu efficaces, il faut les multiplier ou faire traverser à l'air des couches d'acide considérables, *ce qui dans les deux cas crée de grandes résistances* et par suite une dépression dans la cage proportionnelle au nombre des barboteurs qui sont en amont. Les barboteurs à deux et trois chutes de BENDER-HOBÉÏN, si recommandables par ailleurs, sont à rejeter dans la méthode de HALDANE. Le barboteur le mieux adapté est l'appareil de SCHOTT-LÉNA à plaque poreuse

de pâte de verre (fig. 4 et 5) dont nous utilisons deux modèles. Cet appareil est cher mais robuste. Il est extraordinairement efficace à cause de la pulvérisation des bulles d'air qu'il donne, et ne présente, si on ne le charge pas trop

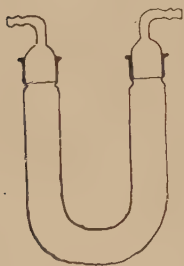


FIGURE 3.

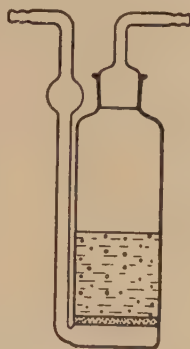


FIGURE 4.

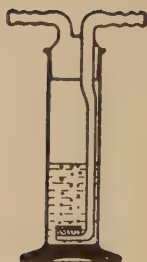


FIGURE 5.

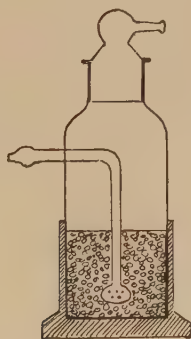


FIGURE 6.

et inutilement, qu'une très faible résistance (variable d'ailleurs d'un barboteur à l'autre). Le modèle le plus grand (fig. 4), chargé de 100 cm<sup>3</sup> de H<sup>2</sup>SO<sup>4</sup> supporte très facilement sans donner de mousses gênantes, des courants d'air de 100 litres-heure. On change l'acide après fixation de 20 g. d'eau. Ces appareils pèsent tout chargés 450 g. et le petit modèle (fig. 5) 200 g. (avec 35 cm<sup>3</sup> de SO<sup>4</sup>H<sup>2</sup> pur) ce qui permet de le peser sur une balance de Curie de 300 g. de portée. La résistance de ces barboteurs ainsi chargés est d'environ 15 mm. de Hg.

#### 4. Appareils témoins.

Les appareils témoins servent à se rendre compte de la fixation intégrale de  $H^2O$  ou de  $CO^2$ . Nous utilisons des tubes en U spéciaux de petite taille ( $d = 15$  mm. ; hauteur utile 130 mm. ; voie des robinets = 2 mm.) ; ils sont munis de bouchons rodés creux porteurs de tampons de coton de verre. Leur poids chargé est d'environ 80 mg. ; on peut donc les peser sur la balance à amortisseur de Curie.

On peut les utiliser soit chargés de ponce sulfurique égouttée, soit de ponce additionnée de soude granulée, soit avec charge mixte : 1 branche pour  $H^2O$ , une pour  $CO^2$ , les deux charges étant séparées l'une de l'autre par une quantité suffisante de billes de verre placées dans la courbure du tube.

Les tubes en U de cette dimension étant fragiles et exposés à la casse quand on doit les connecter et déconnecter de nombreuses fois au cours d'une série d'expériences, nous les remplaçons fréquemment par l'appareil représenté par la fig. 6. Ce modèle est extrêmement robuste. (Hauteur = 12 cm).

#### 5. Utilisations des témoins.

Dans les circuits de HALDANE les tubes témoins ne sont utilisables que si les tubes en U à ponce sodée, les barbotteurs, tubes témoins etc. portent *tous* des bouchons rodés creux munis de tampons de coton de verre à l'entrée et à la sortie qui empêchent l'entraînement des poussières ( $NaOH$ , ponce) ou des gouttelettes très fines de  $H^2SO^4$  par les barbottages d'air dans le circuit. Sans cette précaution, les témoins varient *toujours* de poids et rendent suspectes des expériences parfaitement correctes par ailleurs.

#### 6. Ponce sulfurique.

La ponce de grosseur appropriée est débarrassée de chlorures par ébullition dans un grand ballon de 6 litres en Pyrex avec  $H^2SO^4$  à 30 p. 1000, puis lavée à fond à l'eau chaude et enfin dans un nouet sous courant d'eau. Elle est séchée à  $100^\circ$ , calcinée au moufle et projetée très chaude dans  $H^2SO^4$  pur. On l'égoutte soigneusement à l'abri de l'air. Les vapeurs de  $HCl$  ou de  $SO^2$  qu'elle contient encore sont enlevées en faisant passer sur cette ponce durant 24 h. un courant d'air séché sur  $H^2SO^4$ . On conserve la ponce en flacons parfaite-

ment clos. Ainsi traitée, elle ne perd pas de poids dans un courant d'air sec au début de son emploi.

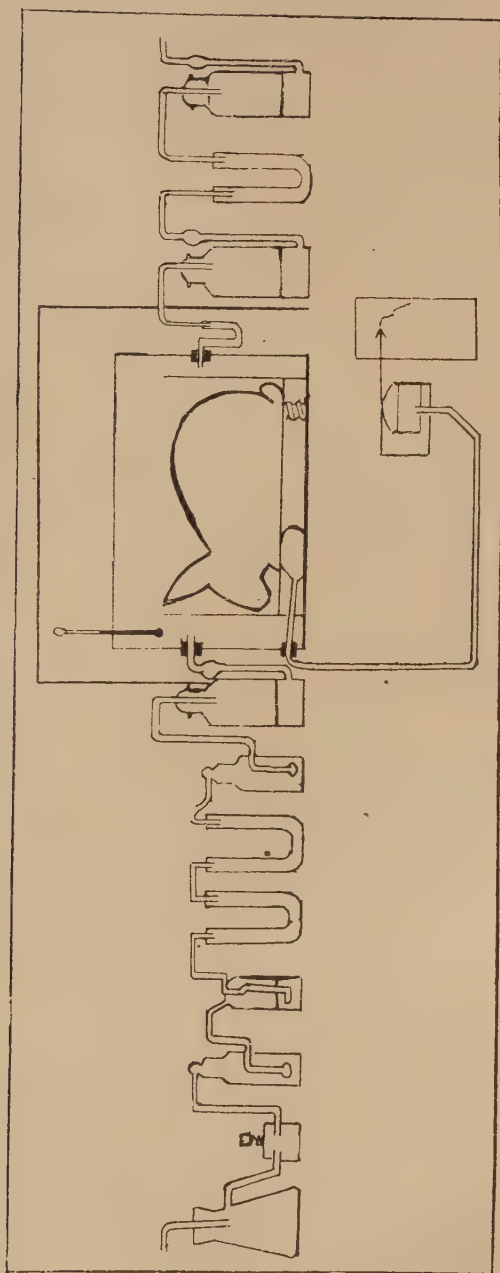


FIGURE 7.  
Circuit de mesure des échanges du Lapin par la méthode  
de HALDANE.

## 7. Composition du circuit.

L'air est séché dans un premier barboteur à plaque de SCHOTT-IÉNA ; passe sur la ponce-sodée puis dans un second barboteur à  $H_2SO_4$ . Un témoin dont la branche A est chargée de ponce sulfurique et la branche B de ponce sodée, précède la cage placée dans son étuve à réglage électrique (voir détails concernant la cage p. 48 et fig. 8). Pour le circuit de mesure on a depuis la cage : un barboteur à  $H_2SO_4$ , un témoin à ponce sulfurique, un ou deux tubes en U de 500 g. de ponce-sodée, un barboteur à acide sulfurique petit modèle, un témoin à ponce sulfurique et un robinet à pointeau de MAQUENNE permettant le réglage ou l'arrêt de l'aspiration.

## 8. Vérification de l'étanchéité des circuits.

Dans tous nos montages, *aucun appareil de verre ne comporte de bouchon de caoutchouc*, l'expérience nous ayant montré le peu de sécurité que donnait ce mode de bouchage.

Tous nos appareils, en Pyrex, comportent des bouchages rodés ; ils sont raccordés entre eux par des tubes très courts de caoutchouc à vide dont l'adhérence est assurée par un fil métallique serré à la pince. L'adhérence des rodages est obtenue par une légère couche de lubrifiant « Airaine ». *La vérification de l'étanchéité de tous les appareils est un des temps les plus importants dans l'utilisation de la technique de HALDANE.* Beaucoup des résultats erronés qu'elle a donnés entre les mains de certains auteurs sont dûs à la négligence avec laquelle cette opération a été conduite, ou au fait qu'elle n'est pas *très fréquemment* renouvelée. Le principe de la vérification consiste à essayer chacun des appareils utilisés en le soumettant à un vide de 20 cm. de Hg environ par aspiration à la trompe, l'appareil étant relié à un manomètre. La température étant constante, la dénivellation lue ne doit pas varier en 1 heure. Cette technique exigeante permet d'éliminer les rodages insuffisants qui doivent être refaits par le verrier. Pour les petits témoins, tel robinet est satisfaisant en position fermée qui révèle une fuite en position ouverte ou inversement. Il ne faut pas oublier que dans la méthode de HALDANE, une expérience durant souvent plus de 4 heures et une dépression de 3 à 4 cm. de Hg régnant dans le circuit, la moindre fuite serait très dangereuse.

La négligence avec laquelle est faite ce contrôle explique la publication de travaux où on voit apparaître des quotients

respiratoires de jeûne compris entre 0,60 et 0,70 par exemple, que nous n'avons *jamais* rencontrés. Dans les conditions du métabolisme de base, mesuré selon la technique de BENEDICT dès que le Q. R. est celui des graisses, tout chiffre qui atteint 0,70 ou moins doit provoquer une *vérification immédiate* du circuit.

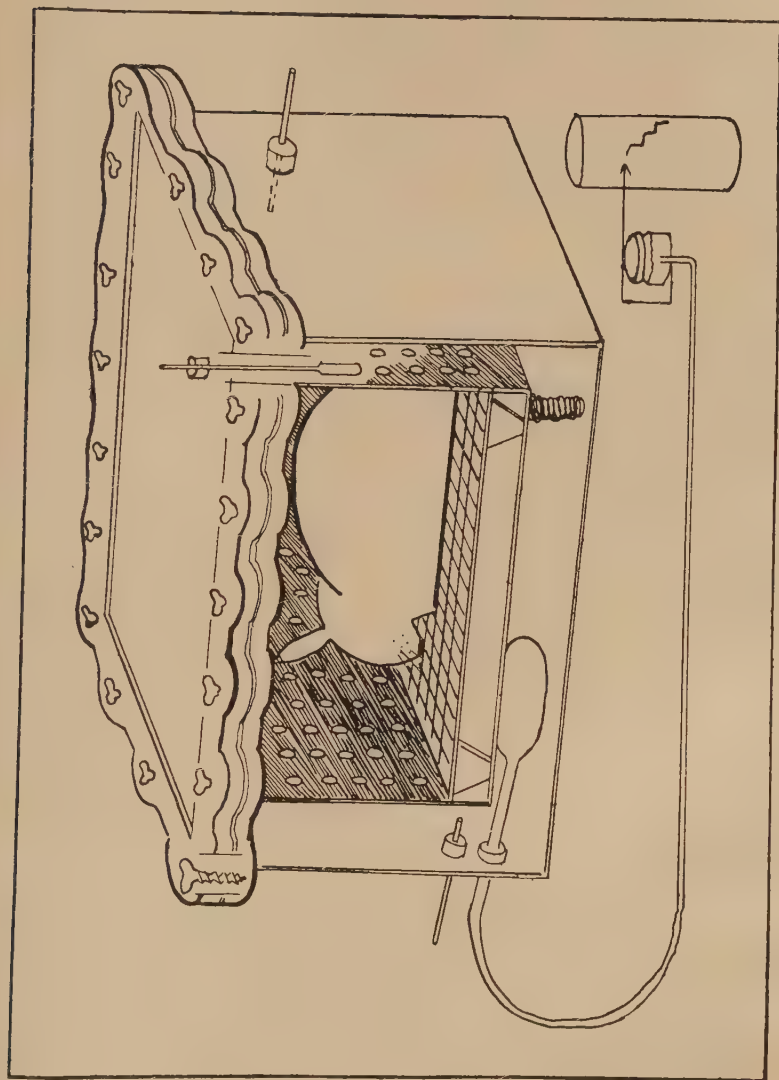


FIGURE 8. — Cage à métabolisme pour Lapin.

Cage extérieure (35 cm.  $\times$  20 cm.  $\times$  26 cm.) ; cage à contention (30 cm.  $\times$  14 cm.,5  $\times$  20 cm.). Poids total : 8 kg. environ.

#### 9. Cages employées pour l'étude du métabolisme.

Elles comportent 3 parties : a) la cage de contention ; b) la cage étanche extérieure ; c) le dispositif d'inscription des mouvements.

La nécessité d'une cage de contention s'impose, nous avons insisté ailleurs sur ce point (LE BRETON) (1) et donné les raisons de son emploi. Elle permet, si l'animal urine, de recueillir l'urine émise sous couche d'huile de vaseline pour ne pas troubler la mesure de l'eau émise. Elle est de dimensions telles que l'animal peut y rester en position naturelle *sans se retourner*. Elle est grillagée afin que la fourrure ne s'écrase pas sur de larges surfaces ce qui modifierait la déperdition.

La cage de contention est isolée de la cage à métabolisme qu'elle ne touche par aucune de ses surfaces. La couche d'air qui les sépare est d'au moins 2 centimètres. Nous ne reviendrons pas sur la description des cages à métabolisme employées à l'Institut de Physiologie de la Faculté de Médecine de Strasbourg, Ch. KAYSER ayant donné leur description (note 1 page 49). La figure 8 représente la cage à Lapin que nous employons.

Nous ne reviendrons pas non plus sur la description du dispositif d'inscription des mouvements ; le statographe a été décrit par tous les auteurs soucieux d'éliminer, dans leurs recherches, les animaux que leur agitation rendait impropres aux mesures. L'examen du graphique permet par ailleurs d'annuler toute expérience où le sujet, accidentellement agité, fournirait évidemment des échanges élevés. L'appareil est assez sensible pour permettre l'inscription de la polypnée thermique si elle s'installe, ou du frisson.

#### 10. Vérification de l'étanchéité des cages.

Elle est d'une importance capitale, la cage comportant deux robinets métalliques, plusieurs bouchons de caoutchouc (thermomètre, tube allant au dispositif inscripteur, etc.). L'étanchéité est facile à obtenir pour les robinets ; les bouchons de caoutchouc sont collés à la cage par une colle spéciale type BERGOUNGAN, qui fait adhérer d'une façon parfaite le caoutchouc au métal.

Le contrôle de l'étanchéité ne doit pas se faire ici par dépression contrôlée au manomètre. Les surfaces étant gran-

(1) E. LE BRETON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 397 et 399.

des on risque des déformations. On fait une légère pression d'air dans la cage avec une pompe à gonfler les pneumatiques, et on la place sous l'eau. Toute fuite se traduit instantanément par un chapelet de bulles d'air qui perlent là où est la fuite. Elle est donc décelée et localisée du même coup.

#### 11. Vitesse du courant d'aération dans le système.

Le courant d'air ne doit pas être trop lent pour éviter l'accumulation de  $\text{CO}_2$  dans la cage et l'échauffement de l'atmosphère saturée de vapeur d'eau par l'expiration.

Il ne doit pas être trop rapide, sinon l'animal est refroidi et la fixation de  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  dans le circuit devient plus difficile ; enfin et surtout on provoque des mousses dans les barboteurs.

La vitesse du courant d'air, la trompe à eau étant toujours en débit maximal pour éviter les retours d'eau dans le flacon de garde, se règle très exactement par un robinet à pointeau de MAQUENNE. Elle varie avec la taille de l'animal et les conditions expérimentales etc... On mesure le débit-heure soit par des rotamètres, soit par des débitomètres qu'on construit facilement soi-même et qu'on étalonne avec un rotamètre.

#### 12. Annulation de la dépression créée dans les cages au moment de la pesée

Dans les cages, dont les deux robinets d'arrivée et de départ sont fermés avant la pesée, et lorsque la température à laquelle a eu lieu la première pesée a été éventuellement rétablie, on repasse à la pression atmosphérique en laissant pénétrer l'air dans la cage au travers d'un tube en U chargé de ponce sulfurique.

#### 13. Causes d'erreurs dues à l'emploi de la méthode de Haldane.

Nous ne dirons rien des cause d'erreur inhérentes à la méthode de HALDANE et des procédés qu'on peut employer pour les corriger. Le sujet a été traité ailleurs par Ch. KAYSER (1).

Quant à la préparation des animaux avant la détermination du métabolisme basal, nous renvoyons aux publications préliminaires que nous avons faites à propos du Lapin (*loco-*

(1) Ch. KAYSER. — *Ann. de Physiol. et Physico-chimie*, 1929, **5**, p. 131-244.

*citato*). Par ailleurs, à propos de chaque expérience, nous donnons les indications nécessaires. Rappelons seulement que nous faisons passer dans les cages l'air privé de  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$  pendant 40 minutes avant la mesure.

## **2° Technique utilisée pour estimer l'augmentation des échanges du Rat blanc pendant le travail.**

Parmi les animaux de laboratoire que nous avons étudiés, deux espèces seulement sont utilisables s'il s'agit de faire exécuter du travail : la Souris et le Rat blanc. Une sélection doit être faite au cours d'expériences d'entraînement, car certains individus acceptent plus facilement que d'autres la marche forcée dans la roue ; certains ne peuvent être employés.

Le travail effectué par le Rat blanc est pour nous, comme pour beaucoup d'autres expérimentateurs (BENEDICT), une marche forcée exécutée dans une roue entraînée mécaniquement par un moteur électrique.

Les dimensions de la roue sont : diamètre 26 cm. ; largeur 7 cm. ; longueur de la circonférence : 79 cm. ; nombre de tours par heure : 270. Un Rat de 200 à 300 g. travaille facilement dans cette roue, si elle n'est pas traversée par un axe central sur lequel cet intelligent animal essaye toujours de se réfugier pour échapper à l'entraînement que provoque la rotation.

Le dispositif adopté permet de calculer facilement la distance parcourue par le Rat pendant la durée de l'expérience. Un sujet bien entraîné travaillant 2 heures, ferait au maximum 430 mètres mais on intercale quelques périodes de repos de 5 minutes dès que, par la fenêtre d'observation, on voit l'animal manifester de la fatigue. Les animaux entraînés l'avaient été pendant une semaine avant l'expérience à raison de 2 fois 2 heures par jour.

### **Mesure des échanges.**

Nous avons toujours utilisé des Rats dont le métabolisme de base nous était parfaitement connu (méthode de HALDANE pondérale ; technique habituelle). Nos expériences préliminaires par dosage direct de l'alcool consommé nous ayant rapidement convaincu que cette substance n'était pas utilisée comme source d'énergie dans le travail musculaire, nous n'avons pas construit le coûteux appareil qui aurait permis

la mesure du  $\text{CO}_2$  produit, du  $\text{O}_2$  consommé et du Q. R. pendant la marche. Nous nous sommes contentés, les expériences durant environ 2 heures et permettant par suite de le faire en toute sécurité, de peser très exactement l'acide carbonique produit pour le comparer aux chiffres obtenus au cours de la détermination préalable du métabolisme basal chez le même animal.

### **Appareil.**

La roue et son petit moteur ( $1/60^\circ$  de Cheval) sont fixés sur un socle métallique portant à sa périphérie une gouttière remplie d'eau qui fera joint hydraulique pour le couvercle. Ce dernier est posé sur le socle ; il comporte : 2 robinets métalliques pour la circulation d'air ; un thermomètre, une fenêtre vitrée d'observation, L'étanchéité de ce couvercle est vérifiée sous l'eau. La circulation de l'air dans la cage est assurée par une trompe ; l'existence d'un joint hydraulique interdisant la création de variations de pression dans le système, il ne comporte pas de barboteurs. L'air extérieur avant d'arriver dans la cage est séché sur de grandes colonnes à  $\text{CaCl}_2$  et débarrassé de  $\text{CO}_2$  par un grand tube en U à ponce-soude (avec un témoin). A la sortie l'air est séché sur un grand tube à ponce sulfurique avec témoin et le  $\text{CO}_2$  fixé sur 2 tubes en U de 250 g. de ponce-soude, le second servant de témoin au premier.

Les expériences de contrôle ayant montré le bon fonctionnement de cet appareil et son étanchéité, les augmentations de production de  $\text{CO}_2$  étant fréquemment le double de celles du métabolisme de base, nous avons conservé ce dispositif, auquel nous ne demandions que des indications sur la grandeur de la consommation d'énergie imposée par le travail de marche et non une détermination quantitative très précise de celui-ci.

### **3° Micro-technique pour l'étude quantitative de l'oxydation de l'alcool par les tissus *in vitro* (E. LE BRETON [111])**

Notre but a été de mettre au point une technique précise pour l'étude des conditions d'action de l'alcooldéhydrase. Pour l'établir, nous avons tenu compte des points suivants : 1° respect de l'organisation des parenchymes par utilisation de la méthode des coupes de WARBURG, qui permet une bonne

diffusion des corps réagissants ; 2° présence d'un excès d'accepteur d'hydrogène ; 3° détermination précise de l'alcool oxydé par différence entre l'alcool restant et l'alcool introduit, déterminé sur un témoin (submicrométhode de LE BRETON, NICLOUX et DONTCHEFF, 1934).

*Technique.* — L'appareil est un Erlenmeyer en Pyrex de 25 cm<sup>3</sup> qui peut être fermé soit par un bouchon rodé à robinet spécial, soit par une microcolonne à rectification. On pèse très exactement dans l'Erlenmeyer muni du bouchon à robinet, 1 cm<sup>3</sup>,5 de solution d'alcool dans le Ringer, additionnée ou non de bleu de méthylène médicinal suivant les cas, ainsi que les coupes de tissus (coupes ayant 0,2 à 0,3 mm. d'épaisseur ; 200 mg. environ). On porte au thermostat à 38°, et on agite horizontalement 120 fois par minute pendant 1 h. 30. On arrête l'expérience en refroidissant les fioles dans l'eau glacée, et en introduisant 6 cm<sup>3</sup> d'acide picrique saturé par le robinet. On substitue au bouchon la colonne de VIGREUX, on distille l'alcool et on titre par la submicrométhode. Des fioles témoins sans tissu, contenant la même quantité d'alcool que celles en expérience, sont soumises aux mêmes manipulations et permettent d'avoir l'alcool oxydé par différence. On rapporte les résultats au kg.-heure. Tous les essais rapportés ci-dessous sont obtenus sur le foie de Lapin, prélevé dès la mort par saignée ; la concentration en alcool du Ringer est partout voisine de 1 p. 1000.

Nous avons établi les points suivants :

1° *L'alcool introduit se retrouve dans les fioles témoins avec une erreur inférieure à 1 p. 100.*

*Exemple :* titre de la solution alcoolique : 1,091 p. 1000 après 90 minutes à 38° (sans bleu de méthylène) et distillation : 1,095-1,092-1,087 p. 100 ; après 90 minutes à 38° (avec bleu de méthylène) et distillation : 1,095-1,089-1,089 p. 100.

2° *Influence de la tension de l'oxygène.* — Avec un appareil et une technique légèrement modifiée (1) permettant d'opérer dans une atmosphère d'oxygène sans perte d'alcool, nous avons pu montrer que l'oxydation était augmentée de ce fait de 20 à 50 p. 100, suivant les cas, par rapport à l'air atmosphérique.

(1) Les détails en seront publiés dans un mémoire étendu.

Exemples : (les consommations d'alcool sont en mg. par kg. heure).

| Lapin A                      | Lapin B                      |
|------------------------------|------------------------------|
| Air : 912 - 875 - 935        | Air : 796 - 809              |
| O <sup>2</sup> : 1390 - 1350 | O <sup>2</sup> : 1053 - 1151 |

3° *Substitution du bleu de méthylène à l'oxygène comme accepteur d'hydrogène.* — Pour ces essais, le Ringer est additionné de 0 g.,33 p. 1000 de bleu de méthylène médicinal.

| Lapin C                                | Lapin D                             |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Air : 630 - 645                        | Air : 650                           |
| Bleu de méthylène : 1365 - 1385 - 1303 | O <sup>2</sup> : 806 - 789          |
|                                        | Bleu de méthylène : 802 - 811 - 787 |

Ces essais justifient l'emploi du bleu de méthylène comme accepteur au lieu de O<sup>2</sup> pur, ce qui simplifie beaucoup la technique.

4° *Influence de l'épaisseur des coupes* (Expériences avec bleu de méthylène).

Exemple :

| Lapin H                                 |                    |
|-----------------------------------------|--------------------|
| Foie broyé aux ciseaux.....             | 300                |
| Coupes de plus de 1 mm. d'épaisseur.... | 1271 - 1140        |
| Coupes d'environ 1 mm.....              | 1458 - 1350        |
| Coupes d'environ 0,5 mm.....            | 1516 - 1530 - 1531 |
| Coupes d'environ 0,2 à 0,3 mm.....      | 1659 - 1665 - 1722 |

Ces chiffres montrent qu'ici comme pour la respiration des tissus (WARBURG), il ne faut employer que des coupes ne dépassant pas 0 mm.,3 d'épaisseur.

5° *Etablissement de la période de constance d'action du ferment* (en présence de bleu de méthylène).

| Durée de l'expérience<br>en minutes | Alcool oxydé en mg. kg. heure |             |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------|
|                                     | Lapin R                       | Lapin S     |
| 30.....                             | 930                           | 1340        |
| 60.....                             | 795 - 930                     | 1290 - 1273 |
| 90.....                             | 832                           | 1270 - 1291 |
| 120.....                            | 796                           | 1215 - 1245 |

On voit que, pendant les deux heures qui suivent la mort, l'alcooldéhydrase présente une vitesse d'action constante.

6° *Influence du sang sur la vitesse d'oxydation de l'alcool.*

— Nous avons vérifié dans un premier temps que le sang défibriné ne contient pas d'alcooldéshydrase ; les globules nucléés d'Oiseau non plus. On sait que la respiration des tissus est plus grande en présence du sang que dans le Ringer. Le fait se retrouve pour l'oxydation de l'alcool.

Exemple :

Lapin T

|                                                   |                    |
|---------------------------------------------------|--------------------|
| Ringer + bleu de méthylène à 0,33 p. 1000.....    | 1390 - 1450 - 1480 |
| Sang défibriné de l'animal (air atmosphérique)... | 2090 - 2050 - 2100 |

En dépit des conditions optimales que réalise le sang, nous ne l'avons pas adopté pour nos recherches, car il représente un milieu trop complexe.

Cette microtechnique d'étude de l'oxydation de l'alcool par les tissus *in vitro* est simple et exacte. L'erreur autour de la moyenne ne dépasse pas 5 p. 100 si on respecte les conditions optimales. Elle nous a permis d'étudier pour les différents tissus la valeur du rapport  $\frac{Q^2 \text{ total consommé}}{O_2 \text{ correspondant à l'alcool oxydé}}$  et de voir les variations de cette valeur en fonction des changements de concentration des constituants du système déshydrasique, recherches qui sont en voie d'achèvement.

---

## PREMIÈRE PARTIE.

---

### **L'alcool éthylique normalement présent dans l'organisme ; sa valeur quantitative ; son origine.**

---

On ne doute plus aujourd'hui de la combustion de l'alcool éthylique dans l'organisme des homéothermes. Cette question fut jadis passionnément discutée ; nous n'en donnerons pas ici, même succinctement, l'historique car il a été maintes fois retracé dans des travaux d'ensemble comme la revue de ROSEMAN [175] par exemple, qui comporte une abondante documentation.

Si les recherches déjà anciennes de GEPPERT (1887) [52] basées sur l'abaissement du quotient respiratoire qu'entraîne l'ingestion d'alcool ne furent jadis pas considérées comme convaincantes ; si les expériences calorimétriques faites en 1902 sur l'homme par ATWATER et F. G. BENEDICT [7] n'étaient pas assez démonstratives, ainsi que le pensait J. LEFÈVRE [116] pour permettre de chiffrer exactement la valeur de l'éthanol comme aliment de substitution, ces résultats prirent une signification nette dès qu'on put les rapprocher en 1907 des conclusions de N. GRÉHANT [63]. A cette date, l'auteur prouva qu'à 10 p. 100 près, qui quittaient l'organisme par divers émonctoires, l'alcool introduit chez l'animal ne se retrouvait au bout d'un temps variable avec la dose, ni dans le sang, ni dans les tissus. Enfin en 1909-1910, BATTELLI et STERN [11 et 12] mettaient en évidence l'oxydation de l'alcool *in vitro* par

les tissus vivants isolés. En 1911, J. LEFÈVRE [116] doutait encore de la combustion d'importantes quantités d'alcool dans l'organisme des homéothermes, et le classait cependant dans la catégorie des substances purement thermogènes incapables de jouer le rôle d'aliments plastiques.

Depuis 25 ans, de nombreuses acquisitions ont été faites concernant les mécanismes de l'oxydation de l'éthanol par les êtres vivants, les voies de cette dégradation, la rapidité de sa combustion chez les animaux supérieurs, la nature des aliments auxquels il se substitue, etc. Nous aurons l'occasion, au cours des différents chapitres de ce travail, de revenir en détail sur ces divers points, mais nous tenons à fixer dès l'abord pour éviter toute équivoque, que si on réserve le nom d'aliment aux composés dont l'oxydation catalytique dans l'organisme est libératrice d'énergie, l'alcool est bien un aliment. *Ceci ne permet en rien de préjuger de l'opportunité qu'il peut y avoir à le faire figurer dans la ration alimentaire de l'homme ou des animaux, étant donnés les phénomènes d'intoxication que provoque sa présence extemporanée ou chronique dans l'organisme, à forte concentration.*

On verra dans les pages qui vont suivre les importants progrès qu'a fait l'étude physiologique de l'alcool dans ces dernières années. Avant de commencer cette étude nous avons à résoudre un problème préalable d'importance capitale pour nous : *Existe-t-il normalement de l'alcool dans l'organisme des animaux, indépendamment de tout apport extérieur ?*

Si l'éthanol est un composé habituellement présent dans le sang, les humeurs, les tissus, tire-t-il simplement son origine d'une résorption des produits de fermentation du chyme que la riche flore intestinale des carnivores, et surtout des herbivores, attaque énergiquement ? Devons-nous au contraire le considérer comme un indispensable chaînon de la série des composés apparaissant dans le métabolisme des glucides ? L'alcool tire-t-il à la fois son origine des deux sources que nous venons d'invoquer ? Connaissant l'origine de l'éthanol rencontré chez l'animal et chez l'homme abstinents, il nous restera à en faire la détermination quantitative, à fixer la grandeur des corrections que nous imposera sa présence dans le calcul de nos résultats expérimentaux ; la nécessité où nous sommes d'indiquer dès l'abord les réponses apportées à ces questions préjudiciables se comprend de soi-même.

\*\*\*

# 1. Quantités d'alcool normalement présentes chez les animaux supérieurs.

Comme on l'a vu dans la partie technique de ce travail, nous ne disposons malheureusement pas actuellement de procédés permettant de faire entrer l'alcool éthylique, par des méthodes simples, en des combinaisons spécifiques faciles à isoler et à doser, et se prêtant par leur rapidité de préparation à des déterminations en série. Les méthodes qui ont pour base l'isolement de l'éthanol par distillation fournissent cependant la possibilité de doser d'une façon très satisfaisante, tant du point de vue de la rapidité que de la précision, l'alcool présent dans les tissus, le sang, ou les liquides de l'organisme en général. Elles ont permis de rechercher l'alcool « *endogène* » chez les êtres vivants. Débarrasser un distillat, obtenu à partir des tissus, de toutes les substances autres que l'alcool qu'il contient et qui pourraient titrer comme telles, est un problème parfaitement soluble, déjà attaqué fréquemment par les chimistes. (F. SCHWARTZ [178]). La titration de l'éthanol par le bichromate sulfurique dans les conditions fixées par NICLOUX (1931) se présente par ailleurs avec un caractère de spécificité qu'on n'en aurait pas attendu à priori.

TABLEAU A.

Valeur de l'alcoolémie normale chez l'Homme d'après quelques auteurs (TUOVINEN).

| Auteur          | Méthode         | Maxi-<br>mum | Mini-<br>mum | Moyennes<br>en g.<br>par litre | Conditions physiologiques                   |
|-----------------|-----------------|--------------|--------------|--------------------------------|---------------------------------------------|
|                 |                 | observés     |              |                                |                                             |
| SCHWEISHEIMER . | NICLOUX         | 0,05475      | 0,0195       | 0,03686                        | avant le repas.                             |
|                 | —               | 0,04648      | 0,0195       | 0,02955                        |                                             |
| KÜHN.....       | interférométrie | 0,051        | 0,006        | 0,02135                        | jeûne.<br>après repas d'hydro-<br>carbonés. |
|                 | —               | 0,087        | 0            | 0,0293                         |                                             |
| KIONKA .....    | —               | 0,060        | 0,01         | 0,031                          | à jeûn.                                     |
|                 | —               | 0,21         | 0,015        | 0,0523                         |                                             |
| HANDWERK .....  | —               | 0,0375       | 0            | 0,0107                         | après repas riche en<br>hydrocarbonés.      |

On trouvera ci-joint (page 57) un tableau emprunté à TUVINEN [195] qui rassemble quelques chiffres — dûs à plusieurs auteurs — représentatifs de l'alcoolémie normale d'hommes abstinents ; les valeurs trouvées varient évidemment avec les conditions physiologiques où étaient placés les sujets lors de la saignée, voir avec les techniques employées. Elles sont faibles en général et ne s'éloignent guère de 30 à 50 milligrammes par litre. Pour ce qui concerne les animaux de laboratoire, CHAPHEAU [35] trouve chez le Lapin 20 mg. et nous-mêmes (LE BRETON, 1934) 15 à 26 mg. par litre de sang. Par des techniques chimiques qui ne laissent rien à désirer, GETTLER, BENEDETTI, NIEDERL et PICHLER [54] (1932) ont trouvé au cours de leurs recherches sur l'Homme et le Chien, les valeurs suivantes pour l'alcool endogène : sang : 40 mg. par litre ; foie : 25 mg. par kg. ; cerveau : 4 mg. par kg.

Ces constatations récentes sont donc venues confirmer l'existence d'un alcool normal endogène, déjà affirmée jadis par LANDSBERG [100] puis par REACH [170] et démontrée dans la mesure où les techniques mises en œuvre à cette époque le permettaient.

## 2. Origine de l'alcool endogène.

### A) L'ALCOOL ENDOGÈNE EST-IL D'ORIGINE INTESTINALE ?

Les bactéries, levures et organismes monocellulaires qui pullulent dans l'intestin des animaux supérieurs accomplissent aux dépens des constituants du chyme les opérations chimiques les plus variées : désaminations, décarboxylations, fermentations, etc. Les métabolites résultant de cette activité sont en partie résorbés et peuvent, en dépit du contrôle exercé par le foie, apparaître dans le sang et les tissus. Ne serait-ce pas par un processus de ce genre que s'expliquerait l'alcoolémie physiologique ?

On sait que les bactéries font facilement de l'éthanol au cours de la fermentation lactique des glucides du chyme. Dès 1901, Arthur HARDEN a montré que le *B. coli* attaque le glucose en donnant de l'acétaldéhyde, puis de l'alcool et de l'acide acétique (1). Des expériences directes nous ont montré, on l'a vu, que chez les herbivores comme le Lapin par exemple, où la flore intestinale est riche et active, le contenu du tube digestif renfermait des substances titrant comme l'alcool après double

(1) Il faudrait ajouter à ces origines la fermentation alcoolique des aminoacides par les levures étudiée par Félix EHRLICH (Ahrens chemischer Vorträge, 1909, Bd. XVII, fasc. 9, p. 1911).

distillation, acide puis alcaline, en quantités très variables selon le régime alimentaire des animaux. Chez les Lapins soumis au jeûne, nous avons trouvé dans le *contenu total du grêle et du gros intestin* des quantités d'alcool variant de 30 à 250 mg. selon la durée du jeûne ! En soumettant certains individus à une diète spéciale comportant des betteraves ou des raisins verts, on peut atteindre par kilogramme de contenu intestinal des teneurs en alcool — ou substances titrant comme lui, — allant de 0 g.,4 à 2 g.,1. *Même dans ces cas extrêmes, l'alcoolémie ne dépasse pas 30 mg. par litre.* Ces constatations permettent d'affirmer *qu'une partie* de l'alcoolémie physiologique peut certainement, chez les herbivores tout au moins, être d'origine bactérienne ; elles entraînent des conséquences pratiques : nécessité d'importantes corrections lors d'expériences faites chez ces espèces ; nécessité de les exclure pour certaines recherches et de n'employer alors que les omnivores ou les carnivores à fermentations intestinales réduites ; chez un Rat adulte de 250 g. recevant un régime mixte l'organisme entier ne contient pas plus de 7 mg. d'alcool (1).

B) L'ALCOOL ENDOGÈNE EST-IL UN MÉTABOLITE PROVENANT NORMALEMENT DU CATABOLISME DES GLUCIDES DANS LES TISSUS ?

Les résultats que nous venons de rapporter, s'ils montrent l'existence d'une première source d'alcool endogène, n'en excluent pas l'origine tissulaire. Pour en affirmer l'existence, on peut s'appuyer sur les élégantes expériences faites en 1913 par A. ENGLEBERT TAYLOR [191]. Elles furent spécialement instituées pour répondre à la question que nous nous posons ici. L'auteur mit à jeun des Chiens durant 24 heures, puis sous anesthésie au protoxyde d'azote il pratiqua avec les précautions chirurgicales d'usage l'ablation totale du tube digestif (estomac et intestin jusqu'à l'anus). Les animaux ne furent sacrifiés que 18 heures après l'intervention pour permettre la combustion de l'alcool de provenance intestinale, éventuellement présent dans les tissus. Trois kg. de muscle furent prélevés immédiatement et soumis à la distillation. Des fractionnements répétés permirent d'obtenir au terme des opérations toutes les substances volatiles du distillat dans un volume de 25 cc. Traité par le chlorure de l'acide paranitrobenzoïque, ce distillat fournit du paranitrobenzoate d'éthyle qui fut identifié par son point de fusion et sa teneur en azote. Cette expé-

(1) Voir dans la partie *Techniques* page 38 comment nous avons pratiqué nos corrections.

rience paraît cruciale ; elle démontrait dès 1913 que toute activité de la flore intestinale mise à part, il existe bien normalement dans l'organisme des mammifères de petites quantités d'alcool éthylique. A cette époque, nos connaissances sur les transformations intermédiaires que subit la molécule de glucose au cours de son oxydation, n'étaient pas assez avancées pour que l'origine métabolique de l'éthanol fut clairement comprise, mais déjà, une série de travaux conduits à une époque presque contemporaine (1910-1912) par d'autres auteurs, préparait la voie à une explication biochimique rationnelle des faits constatés.

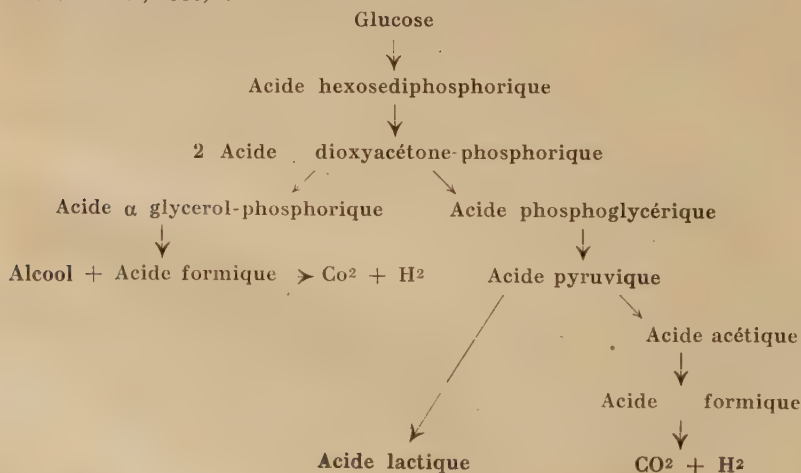
### 3. Réactions qui permettent de comprendre l'origine de l'alcool endogène.

On sait aujourd'hui que dans les cellules vivantes, l'alcool a *comme précurseur immédiat l'acétaldéhyde*, provenant elle-même de la dégradation du glucose.

Les levures qui pullulent dans l'intestin peuvent parfaitement engendrer l'éthanol par fermentation alcoolique normale des glucides du chyme ; d'autre part le *B. coli*, les ferments acétiques, etc. donnent également de l'aldéhyde par fermentation butyrique ou acéto-butyrique du sucre ou du glycérol, etc. (1).

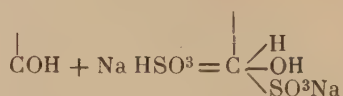
En ce qui concerne les tissus, on admet actuellement depuis

(1) Nous donnerons comme exemple de formation d'alcool par la flore intestinale le cas de la fermentation du glucose par le *Bacille coli* (schéma de TIKKA, 1935) :



les travaux dûs à l'école de NEUBERG que l'acétaldéhyde est un des termes intermédiaires du catabolisme du glucose. Les recherches de ce biochimiste ont fait connaître les divers types de dégradation auxquels pouvait être soumis le méthylglyoxal et mis en évidence les corps qui apparaissent au cours de son oxydation. Ces acquisitions ont été rendues possibles grâce à l'emploi de deux procédés nouveaux d'isolement des produits instables formés : celui au « Dimédon » et celui de la « captation » (Abfangsverfahren).

Dans le procédé de captation de C. NEUBERG, l'acétaldéhyde formée au cours d'une réaction biologique est combinée au fur et à mesure de sa production avec les bisulfites selon la réaction :



Elle s'accumule alors, ne pouvant ni disparaître par oxydation au cours de transformations cataboliques ultérieures, ni entrer en des combinaisons qui la dissimuleraient. On peut donc doser les aldéhydes produites dans un milieu où jusqu'ici, à cause de leurs aptitudes réactionnelles, on ne pouvait en mettre en évidence que des quantités infimes par des procédés qualitatifs.

Si on schématise, du point de vue qui nous intéresse, les connaissances acquises aujourd'hui sur la fermentation anaérobie des sucres, on arrive aux conceptions suivantes selon NEUBERG (1) :

1) Les premiers stades de la fermentation du glucose sont les mêmes pour les cellules animales, végétales, qu'il s'agisse des plantes, des bactéries, ou des levures ; on retrouve toujours une phosphorylation de l'hexose sous sa forme active (enolique) puis la déphosphorylation avec formation de trioses aboutissant à un terme intermédiaire toujours le même : le méthylglyoxal. La formation de ce corps dans toutes les cellules vivantes, est actuellement prouvée. Si on arrête la fermentation du glucose à ce stade de simple décomposition desmolytique, on a le *1<sup>er</sup> type de fermentation* de C. NEUBERG.

2) Le deuxième stade de transformation est le passage à l'acide pyruvique par dismutation de 2 molécules de méthylglyoxal, donnant le glycérol et l'acide pyruvique.

(1) C. NEUBERG et SIMON. — Ueber chemische Vorgänge etc... Enzymforschung, 1933, II, pp. 118-138.

3) Le troisième stade de la fermentation normale est la *formation d'acétaldéhyde* par décarboxylation de l'acide pyruvique. Si on capte l'aldéhyde au fur et à mesure de sa production par le procédé au bisulfite on a la *deuxième forme* de fermentation de NEUBERG. La production d'acétaldéhyde est pour NEUBERG un phénomène aussi général que celle du méthylglyoxal, on la retrouve au cours de l'oxydation des glucides chez toutes les cellules vivantes.

4) A partir du stade acétaldéhyde, on peut avoir :

a) soit le type de fermentation normale, où l'aldéhyde et le méthylglyoxal sont dismutés en acide pyruvique et en *alcool* (voir le schéma de NEUBERG) le premier de ces composés correspondant à la phase d'oxydation et le second à la phase de réduction.

b) soit une dismutation de deux molécules d'acétaldéhyde en *alcool* et acide acétique si le milieu est alcalin (*3° type de fermentation*).

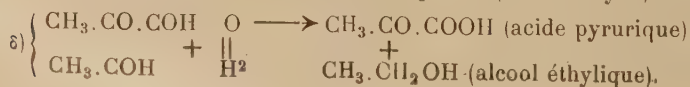
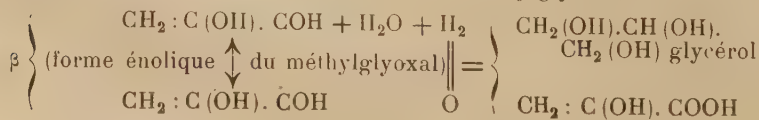
5) Enfin à partir du méthylglyoxal, on peut avoir formation d'*acide lactique* au lieu d'acide pyruvique, comme c'est le cas dans les cellules des muscles striés au cours de la contraction musculaire.

Pour NEUBERG, la dégradation par oxydation de l'acide lactique, conduit également à l'aldéhyde acétique dans toutes les cellules vivantes.

En conclusion nous arrivons à la constatation suivante : l'acétaldéhyde, précurseur immédiat de l'alcool, se trouve être un chaînon normal dans la suite des transformations qui assurent la combustion des glucides chez les êtres vivants. Nous donnons ci-dessous les principaux types de fermentation auxquels il est fait allusion plus haut.

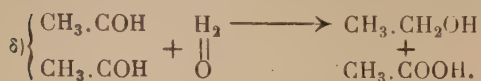
*1<sup>re</sup> et 3<sup>e</sup> formes de fermentation de glucose selon C. NEUBERG.*

A. *1<sup>re</sup> forme (normale) de fermentation par les levures en anaérobiose :*



B. 3° *forme de fermentation* (en milieu faiblement alcalin) :

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  : les mêmes que dans la première forme.



Au total :



Le schéma de la fermentation alcoolique normale (1<sup>re</sup> forme) proposé en 1934 par MEYERHOF et KIESLING [137] est en accord dans ses grandes lignes avec celui de NEUBERG, mais au lieu de la dismutation des aldéhydes pyruvique et acétique, il fait intervenir la dismutation des aldéhydes glycérique et acétique. D'autre part, pour ces auteurs, ce qui distingue la fermentation accomplie dans le muscle durant la contraction, c'est le sort de l'acide pyruvique : au lieu d'être décarboxylé en acétaldéhyde, il est réduit par l'acide glycérol-phosphorique en *acide lactique* (1).

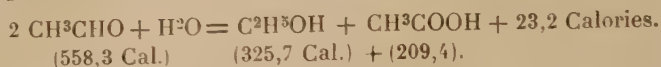
*Passage de l'acétaldéhyde à l'alcool.*

Les destinées de l'acétaldéhyde dans les cellules vivantes — que son origine soit le catabolisme des glucides ou des acides gras — peuvent être multiples. Elle peut par condensation avec d'autres aldéhydes en présence de la carboligase donner lieu à la formation d'acyloïnes. Elle peut être oxydée simplement en acide acétique ou enfin être *dismutée* en acide acétique et alcool. *C'est donc la dismutation qui expliquerait la présence normale d'alcool dans les tissus.*

L'enzyme responsable de cette dismutation est l'*aldéhyde-mutase* que l'on sait aujourd'hui exister dans toutes les cellules. Dès 1910, BATELLI et STERN [11] mirent en évidence dans les tissus broyés des mammifères, l'existence d'un enzyme qui transformait l'acétaldéhyde en alcool et acide acétique. Peu après, PARNAS [167] publiait son important travail sur la réaction de CANIZZARO et montrait qu'elle pouvait s'effectuer dans l'organisme. Frappé par le fait qu'on rencontre fréquemment l'un à côté de l'autre chez les êtres vivants des acides organiques et les alcools correspondants, l'auteur admit que ce phénomène pouvait être facilement expliqué si les deux composés dériveraient d'un générateur commun :

(1) Nous avons vu que pour NEUBERG ce dernier peut lui-même être oxydé en acétaldéhyde.

l'aldéhyde correspondant. Pour PARNAS l'aldéhydemutase du foie en milieu anaérobie catalyse la dismutation, *réaction exothermique* qui se chiffre ainsi dans le cas de l'aldéhyde acétique :



PARNAS signala tout l'intérêt biologique de ces faits : « Dans la transformation de CANIZZARO des aldéhydes, nous avons un système simple de réactions couplées dans lequel, par déplacement d'oxygène et fixation d'hydrogène, réduction et oxydation peuvent se faire simultanément. Un ferment du foie accélère cette réaction et fait disparaître l'aldéhyde ».

Ainsi que nous le verrons plus loin, la dismutation de l'acétaldéhyde a fait l'objet de nombreux travaux dûs à NEUBERG et à ses collaborateurs. Pour NEUBERG et GOTTSCHALK [152 à 154], *l'alcool normal des tissus vient de l'aldéhyde acétique normalement présente dans l'organisme ; il se forme notamment dans le foie par dismutation enzymatique.*

Avec ces constatations, le problème que nous nous posions au début de ce chapitre est résolu ; l'alcool endogène provient de deux sources : fermentations du chyme intestinal et catabolisme des glucides au sein même des tissus. Si les quantités d'aldéhyde et d'alcool rencontrées chez les animaux supérieurs sont faibles, on ne saurait s'en étonner ; un corps aussi réactif que l'aldéhyde sous sa forme naissante ne peut s'accumuler chez les êtres vivants ; la grande affinité de l'alcool pour le système déhydrasique des cellules que nous étudierons plus loin le voue également à une oxydation rapide dès sa formation (1). Un faible pourcentage dans les tissus d'une substance donnée n'est nullement synonyme pour elle d'une importance physiologique négligeable. Cette basse teneur exprime simplement que la vitesse de formation du corps considéré est égale ou inférieure à sa vitesse d'oxydation.

Si l'alcool est un métabolite existant normalement dans toutes les cellules qui utilisent le glycogène et ses produits d'hydrolyse, disparaissant comme nous le dirons (IV<sup>e</sup> partie)

(1) Comme QUASTEL, 168 bis, nous sommes peu persuadés qu'il existe quarante à soixante déhydrases distinctes dans les cellules d'un même tissu, adaptées chacune à un substrat spécifique. Nous pensons plutôt qu'il existe un certain nombre de systèmes déhydrasiques, représentés par des surfaces cellulaires spéciales à groupements chimiques de large spécificité et susceptibles d'activer avec le concours de coferments, l'hydrogène de substrats à fonctions chimiques identiques ou voisines.

grâce à des processus d'oxydation de caractère très général, il nous était *à priori* difficile d'admettre avec certains physiologistes que l'énergie libérée par sa combustion est entièrement inutilisable par l'organisme homéotherme en vue d'autres fins que le réchauffement.

La question méritait d'être reprise et nous nous sommes efforcés d'établir quelle est la signification bioénergétique de l'oxydation de l'alcool. L'ensemble des recherches expérimentales que nous avons faites dans ce but, fait l'objet de la seconde et de la troisième partie de ce travail.

---

## DEUXIÈME PARTIE.

---

### Influence de la concentration en alcool réalisée au niveau des tissus sur sa vitesse d'oxydation chez les homéothermes.

---

#### Expériences préliminaires.

Les considérations théoriques et les expériences qu'on va trouver ici forment un préliminaire à nos recherches physiologiques concernant l'influence d'un certain nombre de facteurs sur la vitesse de combustion de l'alcool dans l'organisme. Cette partie de notre travail nous était imposée si nous voulions éliminer les causes d'erreurs susceptibles de masquer, comme on le verra, la signification des phénomènes que nous devons étudier.

Il importait tout d'abord de s'assurer si, conformément aux données classiquement admises depuis les recherches fondamentales de MELLANBY [129] et de WIDMARK [214-217] l'alcool était bien brûlé dans les tissus avec une vitesse *indépendante de sa concentration*, si cette oxydation se faisait en suivant la loi des réactions d'ordre zéro (ARRHENIUS).

En effet, si cette conception est exacte, elle permet de ne pas considérer comme une variable à respecter au cours des recherches les quantités d'alcool introduites ou résorbées, dès que ces quantités sont suffisantes pour satisfaire aux possibilités d'oxydation du sujet pendant la durée de l'expérience. Nombreux sont les chercheurs qui ont admis comme définitivement prouvées les conclusions de MELLANBY et de WIDMARK. Les travaux de BERTHO [17-17 bis] sur les bactéries acétiques que nous rapporterons plus loin (IV<sup>e</sup> Partie) parlent *à priori* en

faveur de cette donnée car ils établissent que si l'affinité de l'alcooldéhydrase pour ses substrats est considérable, on est tenté d'admettre l'indépendance des facteurs : concentration et vitesse, au cours de la combustion.

Les recherches faites sur la Souris blanche par Maurice NICLOUX [160-161] en 1931 avec une technique de mesure indiscutablement exacte des quantités d'alcool oxydées, conduisirent cet auteur à se ranger à l'opinion classique que nous avons rapportée. NICLOUX appelle *coefficient d'éthyloxydation*, la quantité d'éthanol en milligrammes brûlée par heure et kilogramme de poids vif chez les êtres vivants ; il admet dans son second mémoire [161] que ce coefficient est indépendant de la dose administrée.

Dès nos premières recherches, en employant la technique même de M. NICLOUX et comme lui la voie sous-cutanée, nous avons été amenés à des constatations qui étaient en désaccord avec cette loi. Nous avons utilisé, nous aussi, la méthode d'estimation directe de l'alcool brûlé par différence entre l'éthanol donné et retrouvé dans l'organisme en fin d'expérience, méthode jadis préconisée par GRÉHANT, et mise au point par NICLOUX, pour la Souris et la Grenouille. Nous l'avons adaptée à des espèces plus grandes ; elle est encore réalisable avec un Lapin de 3 kilogrammes.

En bref, on charge une seringue étanche avec une quantité, déterminée par double pesée, de solution titrée d'alcool éthylique, on injecte l'animal, on détermine par pesée de la seringue l'alcool introduit dans l'organisme. Pendant la période expérimentale l'alcool évacué par les émonctoires est recueilli ; on le dose. L'alcool restant dans l'organisme — non oxydé — est obtenu par distillation quantitative portant sur le corps de l'animal entier, puis dosé à 1 p. 100 près sur des parties aliquotes du distillat contenant 1 à 5 milligrammes d'alcool par la méthode de M. NICLOUX. Si l'alcool existant normalement dans l'organisme et les substances titrant comme lui ont été déterminées comme nous l'avons toujours fait sur des animaux témoins, on obtient *par différence* l'alcool oxydé avec une très bonne approximation.

On a : Alcool oxydé = (Alcool introduit + Alcool normal) — (Alcool des émonctoires + Alcool retrouvé dans l'organisme).

Le détail de la méthode suivie, ses justifications, se trouvent dans la partie technique de ce travail.

Nous basant sur un principe admis semble-t-il par tous les

physiologistes, à savoir l'extrême rapidité de résorption de l'éthanol par les tissus, nous adoptâmes à l'exemple de M. NICLOUX [160-161], l'injection sous-cutanée. Elle a l'avantage d'être rigoureusement quantitative ; le poids de la solution titrée introduite sous la peau est évalué au 1/2 mg. près par double pesée de la seringue utilisée, avant et après l'injection. Cette technique devait se révéler bientôt comme inutilisable à cause de certaines modalités de la résorption. Nos premières expériences furent faites sur le Rat blanc, la Souris, le Cobaye. Tous nos animaux étaient aussi identiques que possible (provenance, âge, régime). Comme le montre l'exa-

| <p align="center"><u>T A B L E A U   I</u></p> <p align="center">INFLUENCE SUR LE C.E.O. DE LA SOURIS DE LA DOSE D'ALCOOL ET DE LA DUREE DE<br/>L'EXPERIENCE DANS LE CAS DE L'INJECTION SOUS-CUTANEE (T = 29°)<sup>(1)</sup></p> |       |                                               |                                                |                                        |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|
| Numéro de<br>l'animal                                                                                                                                                                                                            | Poids | Conditions<br>nutritives<br>(jeûne en heures) | Quantité d'éthanol<br>injectée<br>en g. par kg | Durée de<br>l'expérience<br>en minutes | C.E.O. |
| I                                                                                                                                                                                                                                | 23.5  | 4                                             | 0.16                                           | 10                                     | 211    |
| X                                                                                                                                                                                                                                | 21    | 4                                             | 0.19 <sup>#</sup>                              | 12                                     | 381    |
| W                                                                                                                                                                                                                                | 22.7  | 4                                             | 0.2                                            | 12                                     | 327    |
| III                                                                                                                                                                                                                              | 25.9  | 4                                             | 0.33                                           | 15                                     | 227    |
| Y                                                                                                                                                                                                                                | 19.2  | 4                                             | 0.35                                           | 23                                     | 516    |
| Z                                                                                                                                                                                                                                | 20.6  | 4                                             | 0.4                                            | 10                                     | 267    |
| 108                                                                                                                                                                                                                              | 19.36 | 4                                             | 0.4                                            | 32                                     | 543    |
| 2                                                                                                                                                                                                                                | 26.5  | 4                                             | 0.495                                          | 40                                     | 530    |
| 110                                                                                                                                                                                                                              | 24.5  | 4                                             | 0.60                                           | 25                                     | 483    |
| 101                                                                                                                                                                                                                              | 19.5  | 7                                             | 0.57                                           | 31                                     | 513    |
| A                                                                                                                                                                                                                                | 25    | 5                                             | 0.62                                           | 30                                     | 508    |
| 1                                                                                                                                                                                                                                | 26.6  | 4                                             | 0.62                                           | 30                                     | 552    |
| 111                                                                                                                                                                                                                              | 22.4  | 5                                             | 0.68                                           | 30                                     | 582    |
| IV                                                                                                                                                                                                                               | 25.6  | 4                                             | 0.65                                           | 62                                     | 551    |
| 2                                                                                                                                                                                                                                | 27    | 4                                             | 0.75                                           | 30                                     | 600    |
| V                                                                                                                                                                                                                                | 25    | 4                                             | 0.78                                           | 63                                     | 415    |
| VI                                                                                                                                                                                                                               | 25.5  | 5                                             | 0.80                                           | 38                                     | 562    |
| 112                                                                                                                                                                                                                              | 22.9  | 6                                             | 1.06                                           | 30                                     | 606    |
| E                                                                                                                                                                                                                                | 23    | 0                                             | 1.2                                            | 93                                     | 553    |
| 107                                                                                                                                                                                                                              | 23.4  | 4                                             | 1.4                                            | 32                                     | 670    |
| VII                                                                                                                                                                                                                              | 26    | 4                                             | 1.5                                            | 38                                     | 653    |
| XII                                                                                                                                                                                                                              | 21.6  | 4                                             | 1.51                                           | 60                                     | 623    |
| 113                                                                                                                                                                                                                              | 21.5  | 6                                             | 1.56                                           | 30                                     | 590    |
| VIII                                                                                                                                                                                                                             | 23.8  | 4                                             | 1.59                                           | 30                                     | 642    |
| 103                                                                                                                                                                                                                              | 23.4  | 5                                             | 1.60                                           | 127                                    | 551    |
| 114                                                                                                                                                                                                                              | 22.3  | 6                                             | 1.66                                           | 78                                     | 665    |
| 4                                                                                                                                                                                                                                | 28.7  | 4                                             | 1.80                                           | 66                                     | 613    |
| X                                                                                                                                                                                                                                | 23    | 4                                             | 1.97                                           | 60                                     | 723    |
| 109                                                                                                                                                                                                                              | 22.26 | 4                                             | 2                                              | 62                                     | 400    |
| 33                                                                                                                                                                                                                               | 19.57 | 4                                             | 2                                              | 157                                    | 639    |
| 8                                                                                                                                                                                                                                | 24.6  | 4                                             | 2.1                                            | 122                                    | 683    |
| 34                                                                                                                                                                                                                               | 27.15 | 4                                             | 2.2                                            | 159                                    | 658    |
| 6                                                                                                                                                                                                                                | 25.6  | 4                                             | 2.36                                           | 151                                    | 887    |
| 104                                                                                                                                                                                                                              | 23.3  | 4                                             | 2.38                                           | 127                                    | 530    |
| XI                                                                                                                                                                                                                               | 21.7  | 4                                             | 2.46                                           | 61                                     | 669    |
| IX                                                                                                                                                                                                                               | 26.6  | 4                                             | 2.47                                           | 30                                     | 757    |
| 102                                                                                                                                                                                                                              | 24.7  | 7                                             | 2.5                                            | 32                                     | 868    |
| 115                                                                                                                                                                                                                              | 25.1  | 5                                             | 2.7                                            | 76                                     | 703    |
| B                                                                                                                                                                                                                                | 23.0  | 2                                             | 3.6                                            | 360                                    | 574    |

(1) Note. Ces chiffres sont en accord avec ceux que l'on peut calculer à partir du mémoire de M. NICLOUX (160) p. 889 tableau 6 où les coefficients varient de 407 à 900 quand la dose passe de 0,83 % à 5 %.

| <p style="text-align: center;"><u>T A B L E A U   I I</u></p> <p style="text-align: center;">INFLUENCE SUR LE C.E.O. DU RAT BLANC (souche indéterminée) DE LA DOSE<br/>D'ALCOOL ET DE LA DURÉE DE L'EXPERIENCE DANS LE CAS DE L'INJECTION<br/>SOUS-CUTANÉE (T = 27°)</p> |                |                          |                                                 |                                        |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|
| Numéro de<br>l'animal                                                                                                                                                                                                                                                    | Poids en<br>g. | Conditions<br>nutritives | Quantité d'éthanol<br>injectée<br>en g. par kg. | Durée de<br>l'expérience<br>en minutes | C.E.O. |
| R 1                                                                                                                                                                                                                                                                      | 165            | à jeûn depuis 17 h.      | 0.42                                            | 31                                     | 273    |
| R 2                                                                                                                                                                                                                                                                      | 160            | " 17                     | 0.80                                            | 30                                     | 316    |
| R 3                                                                                                                                                                                                                                                                      | 145            | " 22                     | 1.60                                            | 32                                     | 457    |
| R 4                                                                                                                                                                                                                                                                      | 142            | " 22                     | 2.0                                             | 30                                     | 485    |
| R 5                                                                                                                                                                                                                                                                      | 136            | " 23                     | 2.0                                             | 59                                     | 478    |
| R 6                                                                                                                                                                                                                                                                      | 132            | " 19                     | 2.0                                             | 131                                    | 376    |
| R 7                                                                                                                                                                                                                                                                      | 148            | " 19                     | 2.0                                             | 180                                    | 327    |
| R 8                                                                                                                                                                                                                                                                      | 135            | " 22                     | 2.0                                             | 240                                    | 255    |
| { A                                                                                                                                                                                                                                                                      | 200            | 20 heures de jeûne       | 0.2                                             | 31                                     | 155    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          | B              | " "                      | 0.35                                            | 30                                     | 207.8  |
| { C                                                                                                                                                                                                                                                                      | 212            | " "                      | 0.63                                            | 31                                     | 306    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          | L              | " "                      | 0.80                                            | 59                                     | 267    |
| D                                                                                                                                                                                                                                                                        | 215            | " "                      | 1.2                                             | 33                                     | 347    |
| { J                                                                                                                                                                                                                                                                      | 216            | " "                      | 1.57                                            | 31                                     | 418    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                          | K              | " "                      | 1.60                                            | 60                                     | 304    |
| I                                                                                                                                                                                                                                                                        | 247            | " "                      | 1.98                                            | 30                                     | 420    |
| H                                                                                                                                                                                                                                                                        | 200            | " "                      | 2.0                                             | 62.8                                   | 417    |
| G                                                                                                                                                                                                                                                                        | 206            | " "                      | 2.03                                            | 120                                    | 380    |
| F                                                                                                                                                                                                                                                                        | 200            | " "                      | 2.01                                            | 185                                    | 262    |
| E                                                                                                                                                                                                                                                                        | 201            | " "                      | 1.96                                            | 240                                    | 270    |

men des tableaux I, II, III, ces essais mirent indiscutablement en évidence *l'influence de la dose d'alcool injectée sous la peau sur sa vitesse d'oxydation*. Le phénomène est tout particulièrement net chez le Rat blanc (tableau II). On voit que :

1° L'oxydation *in vivo* par kg.-heure est d'autant plus grande pour des temps égaux que la dose injectée est plus forte.

2° L'oxydation par kg.-heure est d'autant plus grande pour une même dose introduite que la durée de l'expérience est plus petite.

En multipliant les expériences sur des animaux d'origines très variées, nous n'avons pas toujours obtenu des résul-

| <p style="text-align: center;"><u>T A B L E A U I I I</u></p> <p style="text-align: center;">INFLUENCE SUR LE C.E.O. DU <u>COBAYE</u> DE LA DOSE D'ALCOOL ET DE LA DUREE DE L'EXPERIENCE</p> <p style="text-align: center;">DANS LE CAS DE L'INJECTION SOUS-CUTANEE</p> <p style="text-align: center;">(T = 24°; tous les animaux ont 20 h. de jeûne)</p> |             |                             |                                  |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|----------------------------------|--------|
| Numéro des animaux                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Poids en g. | Dose d'éthanol en g. par kg | Durée de l'expérience en minutes | C.E.O. |
| 10 bis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 556         | 0.29                        | 40                               | 106    |
| 9 bis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 360         | 0.31                        | 60                               | 174    |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 570         | 0.50                        | 70                               | 138    |
| 300                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 600         | 0.90                        | 60                               | 247    |
| 8 bis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 405         | 0.93                        | 64                               | 204    |
| 31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 615         | 0.91                        | 74                               | 187    |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 820         | 0.90                        | 360                              | 141    |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 721         | 1.27                        | 407                              | 161    |
| 7 bis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 407         | 1.7                         | 63                               | 269    |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 610         | 1.8                         | 66                               | 277    |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 630         | 1.85                        | 86                               | 227    |
| 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 710         | 1.84                        | 110                              | 218    |
| 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 760         | 1.83                        | 118                              | 196    |
| 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 740         | 1.82                        | 141                              | 208    |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 680         | 1.78                        | 251                              | 205    |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 766         | 1.70                        | 280                              | 170    |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 530         | 1.80                        | 369                              | 176    |
| 44                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 657         | 1.80                        | 416                              | 180    |
| 33 bis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 680         | 1.82                        | 395                              | 165    |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 815         | 1.70                        | 468                              | 146    |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 627         | 2.0                         | 218                              | 241    |
| 10 ter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 510         | 2.0                         | 231                              | 226    |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 580         | 1.93                        | 291                              | 200    |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 495         | 2.0                         | 371                              | 182    |
| 32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 623         | 2.68                        | 61                               | 249    |
| 33                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 575         | 2.73                        | 63                               | 235    |

tats aussi schématiques, mais *le phénomène restait toujours visible* dans ses grandes lignes. Avant d'admettre la validité de ces constatations en opposition avec celles de nos devanciers, nous avons recherché si les différences ne seraient pas dûes :

1° au mode d'introduction de l'alcool, MELLANBY et WIDMARK ayant employé *l'ingestion* chez le Chien et chez l'Homme ;

2° à la différence des techniques mises en jeu pour doser l'alcool oxydé : méthode directe dans nos expériences, indirecte chez ces deux auteurs qui le calculent à partir des courbes d'évolution de l'alcoolémie.

Ces deux conditions expérimentales, différentes des nôtres, entraînent d'ailleurs des conséquences qui sont liées ; car, si le mode d'administration de l'alcool influe sur sa vitesse d'oxydation, c'est que la diffusion n'est pas un phénomène rapide, et dès lors il y a lieu de chercher dans quelles limites la dose *administrée* représente bien la *concentration* réalisée au niveau des tissus. Si, d'autre part, la diffusion est un phénomène assez lent pour que la vitesse d'oxydation en soit influencée dans certains cas, les méthodes où l'évolution des courbes d'alcoolémie est prise comme test de l'oxydation, se trouveront faussées par là-même, et les résultats auxquels elles ont conduit seront douteux.

Ces constatations nous ont donc imposé certaines expériences préalables, à savoir :

a) l'étude de la diffusion de l'éthanol dans l'organisme suivant la voie d'introduction ;

b) l'étude de la valeur des méthodes qui déduisent les quantités d'alcool oxydées *in vivo*, de l'étude des courbes d'alcoolémie. La légitimité des lois de combustion fixées par MELLANBY et WIDMARK, qui admettent l'indépendance entre la concentration de l'alcool dans l'organisme et sa vitesse d'oxydation, ne pourra être examinée qu'à la lumière de ces recherches.

---

## CHAPITRE PREMIER.

---

### Etude de la diffusion de l'alcool dans l'organisme.

---

#### 1° Définition de l'équilibre de diffusion.

Introduisons une quantité connue d'alcool dilué en un lieu déterminé de l'organisme ; avec quelle vitesse diffusera-t-il du lieu d'introduction vers le sang, et du sang vers les tissus ? Cette vitesse est évidemment variable avec les conditions offertes à la résorption par le lieu d'introduction. On ne trouve pas de données sur la question en dehors de ce qui concerne la voie gastrique (1).

Quand peut-on dire que la diffusion de l'alcool introduit dans l'estomac, sous la peau, dans le péritoine, dans les veines, est terminée ? Evidemment *quand l'équilibre de diffusion est atteint*. Cet équilibre est difficile à définir dans le cas d'une substance qui s'oxyde dans les tissus avec une vitesse notable. La répartition de l'alcool à des concentrations différentes dans les divers parenchymes et tissus, est en effet déterminée non seulement par l'existence de coefficients de solubilité propres à chaque tissu selon sa composition (THORN CARPENTER [27]) ou sa teneur en eau (NICLOUX et GOSSELIN [162], GOSSELIN [59]), mais elle est encore commandée par le fait que l'éthanol est brûlé dans les divers tissus avec des vitesses variables, qui sont fonction de leur teneur en alcooldéshydrogène et en coferments (cozymase, flavinenzyme). L'équilibre qui tend à s'établir entre le sang et les tissus est donc rompu à tout moment du fait de l'oxydation, et le rapport

$$\frac{\text{concentration dans le sang}}{\text{concentration dans un tissu}}$$

sera, toutes choses égales d'ailleurs d'autant plus grand que

(1) Au moment où nous avons communiqué nos expériences, le travail de Jeanne LÉVY n'était pas publié. (Note de E. LE BRETON, *C. R. Soc. Biol.*, novembre 1934 ; J. LÉVY, *C. R. Acad. Sciences*, janvier 1935). Le mémoire de HAGGARD et GREENBERG [68] est également postérieur à nos recherches.

la vitesse d'oxydation dans le tissu considéré sera plus grande elle-même (E. LE BRETON [110]).

Nous dirons qu'il y a *équilibre de diffusion* lorsque le sang ne recevant plus d'alcool par résorption à partir du lieu d'introduction n'en cède aux tissus qu'autant qu'ils en oxydent ; cet équilibre est atteint avec la vitesse maximale dans le cas de l'injection intraveineuse. Le problème est plus complexe lorsque l'alcool n'est que progressivement résorbé à partir de l'estomac, du péritoine ou du tissu cellulaire sous-cutané ; en effet, si l'apport au sang depuis le lieu d'introduction compense par hasard à tout moment la chute d'alcoolémie due à la diffusion sang  $\longrightarrow$  tissus, la diminution des valeurs de l'alcoolémie traduira bien la vitesse d'oxydation, mais on aura cependant un *faux équilibre de diffusion* puisqu'il existera toujours à ce moment au lieu d'introduction (estomac, région injectée) une réserve de la solution d'éthanol administrée. Ceci montre qu'une définition expérimentale de l'équilibre de diffusion est nécessaire pour chaque mode d'introduction.

## 2° Diffusion de l'alcool après l'injection intra-veineuse. Evolution des alcoolémies.

N. GRÉHANT [61-62] a suivi les valeurs de l'alcoolémie chez des Chiens auxquels il avait injecté de l'alcool dans la sa-phène. La méthode de dosage (méthode primitive de NICLOUX) n'était exacte qu'à 5 p. 100 près ; ses chiffres ne peuvent donner que des indications. Nous en avons cependant utilisés quelques-uns pour calculer les chutes d'alcoolémie par heure, à des temps différents après l'injection.

| Animal n° 1 — Injection de 3 cm <sup>3</sup><br>alcool par kg. |                                               |                                                            | Animal n° 2. — Injection de 3 cm <sup>3</sup> ,7<br>alcool par kg. |                                               |                                                            |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Temps écoulé<br>depuis<br>injection                            | Alcoolémie<br>en cm <sup>3</sup><br>par litre | Chute<br>d'alcoolé-<br>mie en cm <sup>3</sup><br>par heure | Temps écoulé<br>depuis<br>injection                                | Alcoolémie<br>en cm <sup>3</sup><br>par litre | Chute<br>d'alcoolé-<br>mie en cm <sup>3</sup><br>par heure |
| 1'                                                             | 39*                                           |                                                            | 1'                                                                 | 39,9*                                         |                                                            |
| 1 heure                                                        | 7,2                                           | 31,8                                                       | 1 heure                                                            | 7,2                                           | 32,7                                                       |
| 3 heures                                                       | 4,5                                           | 1,35                                                       | 2 heures                                                           | 5,4                                           | 1,8                                                        |
| 18 heures                                                      | 1,5                                           | 0,2                                                        | 3 heures                                                           | 4,5                                           | 0,9                                                        |
|                                                                |                                               |                                                            | 17 heures                                                          | 1,5                                           | 0,2                                                        |

(\*) Alcoolémie calculée en admettant que le sang fait 1/13<sup>e</sup> du poids du corps.

De ces expériences on peut conclure : ou bien que les chutes d'alcoolémie constatées même après la première heure qui suit l'injection ne traduisent rien d'autre que l'oxydation de l'éthanol et la vitesse de celle-ci devenant de plus en plus faible dépendrait de la concentration, ou bien que la vitesse d'oxydation durant les premières heures qui suivent l'injection est constante, mais que la diffusion sang —> tissus n'est pas encore terminée à la 3<sup>e</sup> heure qui suit l'injection. Les expériences de ce genre étant peu nombreuses, nous en avons pratiquées à notre tour chez le Lapin et chez le Rat. Une solution d'alcool absolu à 20 p. 100 dans le Ringer est injectée

| <p style="text-align: center;"><u>T A B L E A U   I V</u></p> <p style="text-align: center;">EVOLUTION DE L'ALCOOLEMIE APRES INJECTION INTRA VEINEUSE D'ALCOOL CHEZ LE LAPIN</p> <p style="text-align: center;">Alcool à 20 % dans le Ringer. Dose 1,5 g. par kg pour tous les animaux.</p> |                                                  |                                          |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Numéro de l'animal<br>Poids<br>Conditions expérimentales                                                                                                                                                                                                                                    | Temps écoulé<br>depuis l'injection<br>en minutes | Alcoolémie<br>en g. par litre<br>de sang | Chute horaire<br>d'alcoolémie en<br>mg (M.60) |
| N° 14    2520 g.<br>48 h. de pain azyme,<br>12 g. de glucose à la<br>sonde avant injection                                                                                                                                                                                                  | 35,5                                             | 1,746                                    | - -                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 62,5                                             | 1,609                                    | 304                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 96                                               | 1,419                                    | 340                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 129,5                                            | 1,297                                    | 218                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 158,5                                            | 1,241                                    | 115                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 219,5                                            | 0,996                                    | 240                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 282,5                                            | 0,816                                    | 171                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 336                                              | 0,678                                    | 154                                           |
| N° 15    3195 g.<br>48 h. de son - 20 g. de<br>peptone de Witte à la<br>sonde avant injection                                                                                                                                                                                               | 37                                               | 1,663                                    | - -                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 97                                               | 1,290                                    | 372                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 160                                              | 1,000                                    | 282                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 225                                              | 0,707                                    | 260                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 280                                              | 0,473                                    | 255                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 325                                              | 0,323                                    | 200                                           |
| N° 19    3270 g.<br>48 h. de jeûne - 15 g.<br>de glycocholle à la son-<br>de avant injection                                                                                                                                                                                                | 39                                               | 1,886                                    | - -                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 73                                               | 1,613                                    | 496                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 104                                              | 1,526                                    | 168                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 168,5                                            | 1,365                                    | 149                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 238                                              | 1,160                                    | 176                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 284                                              | 1,071                                    | 116                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 345,5                                            | 0,900                                    | 166                                           |
| N° 21    2290 g.<br>48 h. de son - 12 g. de<br>d-alanine à la sonde<br>avant injection                                                                                                                                                                                                      | 6                                                | 2,775                                    | - -                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 31                                               | 2,350                                    | 1020                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 61                                               | 2,07                                     | 630                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 98                                               | 1,803                                    | 433                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 165,5                                            | 1,551                                    | 401                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 219,5                                            | 1,172                                    | 310                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 289,5                                            | 0,783                                    | 353                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 356                                              | 0,453                                    | 300                                           |
| N° 7    2500 g.<br>48 h. de son - 15 g.<br>peptone de Witte à la<br>sonde avant injection                                                                                                                                                                                                   | 33                                               | 1,66                                     | - -                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 64                                               | 1,457                                    | 392                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 94                                               | 1,317                                    | 280                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 129                                              | 1,184                                    | 228                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 186                                              | 0,933                                    | 264                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 257                                              | 0,705                                    | 192                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 312                                              | 0,472                                    | 253                                           |

dans la saphène du Lapin, la jugulaire ou la dorsale de la verge chez le Rat. L'injection est poussée lentement (en 3 minutes) pour éviter les accidents. A des intervalles de temps plus ou moins rapprochés, on fait des prises de sang soit à la carotide, soit par ponction du ventricule gauche, et l'on dose l'alcool par la microtechnique que nous avons établie à cet effet [106] et qui est exposée au début de ce travail.

Les résultats des expériences faites sur le Lapin sont rassemblés dans le tableau IV. Par ailleurs des expériences faites dans d'autres buts, et qui sont exposées plus loin (tableaux XVIII et XXIV) nous ont montré qu'après injection de 2 g. d'alcool par kilog. de poids vif, la vitesse d'oxydation reste sensiblement la même chez le Rat durant 3 heures, et décroît seulement de 20 p. 100 de la 30<sup>e</sup> à la 180<sup>e</sup> minute chez le Lapin. Ces constatations nous permettent d'estimer la vitesse de diffusion sang  $\longrightarrow$  tissus chez ces espèces. En effet, la chute des valeurs de l'alcoolémie traduit ici *la somme* de deux phénomènes : diffusion sang  $\longrightarrow$  tissus + oxydation dans l'organisme. Puisque dans les conditions où nous nous sommes placés le second phénomène est constant chez le Rat et sensiblement constant chez le Lapin, nous pouvons dire *que les différences constatées entre les vitesses de chute des alcoolémies dans le temps sont dues au facteur : diffusion de l'éthanol du sang vers les tissus.*

Au début, quand l'alcool arrive au sang, l'énorme différence de teneur entre le sang et les tissus permet une diffusion rapide de 80 à 85 p. 100 de l'alcool injecté en l'espace de quelques minutes ; puis la vitesse de diffusion décroît très rapidement au fur et à mesure de l'égalisation des deux concentrations pour devenir très faible quand on approche de l'équilibre. Cette diffusion est en outre conditionnée par des facteurs physiologiques : vitesse de la circulation, vasodilatation, ouverture des capillaires, perméabilité de leurs parois, etc...

Si on examine les résultats obtenus, on voit que chez le Rat où la circulation est active et l'irrigation capillaire très riche, la diffusion est relativement rapide, elle est terminée dès la 10<sup>e</sup> minute ; les chutes d'alcoolémie deviennent ensuite régulières. Chez le Lapin par contre, il faut 60 à 80 minutes pour constater des chutes horaires d'alcoolémie de valeurs voisines.

Ces expériences montrent que la diffusion de l'éthanol

n'est pas un phénomène instantané, même lorsqu'elle est limitée au passage sang  $\rightarrow$  tissus. Un temps notable est nécessaire pour avoir l'équilibre de diffusion, atteignant 3 heures chez le Chien si l'on se réfère aux expériences de GRÉHANT rapportées plus haut. 85 p. 100 environ de l'éthanol injecté diffusent rapidement dans les minutes qui suivent l'injection, puis la courbe représentant les quantités qui diffusent devient asymptotique à l'axe des temps. On voit déjà apparaître ici une première objection à l'emploi des chutes d'alcoolémie comme test des vitesses d'oxydation. Si d'autre part on examine la répartition de l'alcool dans les organes (voir page 86) on voit que les parenchymes sont rapidement en équilibre avec le sang alors que la diffusion vers les muscles étant plus lente retarde le moment d'obtention de l'équilibre définitif. Quand il est atteint, l'ordre de teneurs décroissantes dans lequel se classent les divers organes est le suivant :

Sang et cerveau ;  
Rein, cœur, poumon, duodénum ;  
Muscles ;  
Carcasse éviscérée, peau ;  
Foie.

### 3° Diffusion de l'alcool éthylique après injection intrapéritonéale.

La littérature scientifique ne donne aucun renseignement concernant la diffusion de l'éthanol introduit en solutions étendues dans la cavité péritonéale. L'injection intraveineuse mise à part, il était théoriquement à prévoir que la résorption péritonéale serait la plus rapide. L'expérience a vérifié cette supposition.

Le tableau VI placé en hors texte à la fin de ce travail et le tableau VII ci-dessous, rassemblent les résultats que nous avons obtenus chez la Souris, le Rat blanc, le Lapin. On a suivi dans les expériences, soit l'évolution de l'alcoolémie, soit la répartition dans les parenchymes et les muscles, soit enfin — cas de la Souris — les concentrations dans le sang et le cerveau d'une part, l'ensemble du corps de l'animal d'autre part. Tant que la diffusion de l'alcool n'est pas terminée, on trouve en raison de l'accumulation d'éthanol au lieu d'injection (péritoine) une teneur *supérieure ou égale* à

celle du sang pour l'organisme entier. Dès que l'équilibre est atteint, le rapport  $\frac{\text{concentration dans l'animal}}{\text{concentration dans le sang}}$  devient voisin de 0,80. Les tableaux montrent que l'égalisation de répartition se fait un peu moins vite ici qu'avec l'injection intraveineuse. La comparaison de l'évolution des courbes d'alcoolémie chez le Lapin dans l'emploi de ces deux modes d'introduction fait ressortir qu'à partir d'un point situé vers la 60<sup>e</sup> minute les deux courbes sont parallèles. L'alcoolémie maximale est donc rapidement atteinte ; elle est voisine de celle que donnerait après un même temps l'injection intra-veineuse.

| <p align="center"><u>T A B L E A U . V I I</u></p> <p align="center">EVOLUTION DE L'ALCOOLEMIE APRES INJECTION PERITONEALE CHEZ LE LAPIN</p> <p align="center">(Alcool à 20 % dans le Ringer. Dose 1,5 g. par kg pour tous les animaux)</p> |                                                  |                                          |                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Numéro de l'animal<br>Poids<br>Conditions expérimentales                                                                                                                                                                                    | Temps écoulé<br>depuis l'injection<br>en minutes | Alcoolémie<br>en g. par litre<br>de sang | Chute horaire<br>d' alcoolémie<br>en mg. |
| N° 16 3470 g.<br>48 h. pain azyme.<br>12,5 g. de glucose à<br>la sonde avant in-<br>jection                                                                                                                                                 | 39                                               | 1,706                                    | - -                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 68                                               | 1,762                                    | alcoolémie maximale                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 109                                              | 1,421                                    | 600                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 140                                              | 1,318                                    | 200                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 196                                              | 1,129                                    | 196                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 262                                              | 0,991                                    | 129                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 342                                              | 0,762                                    | 156                                      |
| N° 17 2735 g.<br>48 h. de jeûne.<br>40 cc d'eau à la sonde<br>avant injection                                                                                                                                                               | 42                                               | 1,910                                    | - -                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 73,5                                             | 1,743                                    | 328                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 109,5                                            | 1,597                                    | 243                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 141,5                                            | 1,512                                    | 159                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 193,5                                            | 1,372                                    | 161                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 248,5                                            | 1,191                                    | 167                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 326                                              | 1,003                                    | 145                                      |
| N° 23 2150 g.<br>48 h. pain azyme.<br>10 g. glucose à la son-<br>de avant injection                                                                                                                                                         | 31                                               | 1,850                                    | - -                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 62                                               | 1,613                                    | 468                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 90                                               | 1,487                                    | 270                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 166                                              | 1,281                                    | 162                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 223                                              | 1,179                                    | 107                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 285,5                                            | 1,046                                    | 127                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                             | 350                                              | 0,923                                    | 114                                      |

Il faut compter 30 à 40 minutes chez la Souris et le Rat, pour que la diffusion péritoine  $\longrightarrow$  sang soit totalement terminée. Le sacrifice de l'animal dans la première demi-heure qui suit l'injection accuse un rapport  $\frac{\text{concentration carcasse}}{\text{concentration dans le sang}}$  plus élevé que celui obtenu quand l'équilibre est atteint, par suite de l'accumulation au lieu d'injection. La valeur de ce rapport sert de test pour mesurer l'évolution de la diffusion.

#### 4° La diffusion de l'éthanol après injection sous-cutanée.

L'étude de la manière dont se fait la diffusion de l'éthanol à partir du tissu cellulaire sous-cutané nous a permis de comprendre les résultats que nous avons obtenus au début de nos recherches (tableaux I, II, III) traduisant l'influence de la dose injectée sur la vitesse d'oxydation. En effet, c'est ici le cas où la résorption est la plus lente à partir du lieu d'introduction. La vitesse de résorption sous-cutanée peut être assez faible pour que dans certains cas, les possibilités d'oxydation des tissus ne soient pas satisfaites, d'où l'influence *apparente* de la dose sur la vitesse d'oxydation.

Nous avons rassemblé dans le tableau VIII, en hors texte à la fin du travail, les plus typiques de nos résultats concernant la Souris, le Rat, le Lapin. Ici encore la valeur du rapport :

$$\frac{\text{concentration animal total}}{\text{concentration sang}} \quad \text{ou} \quad \frac{\text{concentration animal}}{\text{concentration cerveau}}$$

nous donne un test marquant la fin de la diffusion. L'examen des résultats montre les faits suivants :

1° Avec une dose de 2 g. d'éthanol par kg., il faut chez la Souris, pour des injections faites sous la peau de la région dorsolombaire, 50 à 60 minutes pour que le rapport

$\frac{\text{concentration animal}}{\text{concentration sang}}$  atteigne la valeur de 0,8, chiffre caractéristique de l'équilibre. Il faut un temps plus long si les doses sont plus petites, mais la dilution de la solution injectée joue un rôle.

2° Avec 2 g. par kg. d'alcool, on n'a pas l'équilibre après 2 heures chez le Rat ; ici encore la diffusion est plus lente avec les doses plus petites, comme le montre l'étude des rapports  $\frac{\text{concentration animal}}{\text{concentration sang}}$  (même lieu d'injection qu'avec la Souris ; injection sous la peau du flanc dans quelques cas).

3° Avec une dose de 1 g.,5 par kg., la diffusion n'est pas toujours terminée au bout de 5 heures chez le Lapin. Les irrégularités constatées tiennent certainement à la façon variable dont les 20 à 30 cm<sup>3</sup> de solution d'alcool étendu, injectés sous la peau, se répartissent dans les loges créées par les insertions des muscles peauciers ; le rapport entre le volume de la poche liquide enfermée et la surface absorbante n'est pas le même, alors qu'on s'efforce cependant d'annuler les

inconvéniens du procédé en faisant des injections traçantes. Le cas du Lapin n° 38 bis (tableau XI) par exemple est typique ; au moment où on a tué l'animal, il restait beaucoup d'alcool au lieu d'injection ; la résorption s'est faite si lentement qu'il n'y a jamais eu assez d'éthanol dans l'organisme pour suffire à ses possibilités maximales d'oxydation. Ici la teneur des organes et du sang est à peine plus élevée que chez l'individu normal non injecté d'alcool.

En résumé, si l'on veut mettre en évidence l'influence de n'importe quel facteur physiologique sur la vitesse d'oxydation de l'éthanol, *l'injection sous-cutanée sera toujours à rejeter et tout spécialement quand on voudra mettre en évidence l'influence de la dose*, puisque la concentration réalisée dans les tissus ne reflète en rien pendant un temps fort long la dose injectée.

### 5° La diffusion de l'éthanol après ingestion.

La voie stomacale d'introduction de l'alcool dans l'organisme est celle qui a été employée le plus fréquemment ; qu'il s'agisse des expériences faites par MELLANBY [129] sur le Chien, de celles faites par WIDMARK [214-217], TUOVINEN [195] ou JUNGMICHEL [84] chez l'Homme, aucune de ces recherches ne permet en fait de savoir quand la résorption de l'alcool est terminée. Tous les auteurs ont admis que le moment où l'alcoolémie atteint son maximum, marque *la fin de la résorption* de l'éthanol dans le tube digestif ; pourtant, il est évident que ce maximum correspond simplement au point où la résorption stomacale cesse d'être supérieure dans l'unité de temps à la somme : diffusion sang  $\longrightarrow$  tissus + oxydation tissulaire. En réalité, la diffusion est terminée lorsque la concentration en éthanol du tube digestif, y compris son contenu, par rapport à celle du sang, est la même que celle observée dans le cas de l'injection intraveineuse (rapport  $\leq 1$ ). Etudiant l'influence de la nature des aliments ingérés sur la vitesse de résorption de l'alcool absorbé simultanément, SOUTHGATE [187] a donné, outre les courbes d'alcoolémie post-prandiales, les quantités d'éthanol présentes dans l'estomac au moment où il tuait les sujets en expérience. Il s'agit de deux Chiens de même poids et recevant la même dose d'alcool (environ 1 g. par kg.) ; ils sont sacrifiés un même temps après l'ingestion. Pour le premier



conclure que la présence d'aliments dans l'estomac retarde la résorption, et par suite l'équilibre de diffusion. Fait que démontrent par ailleurs les recherches de WIDMARK [220, 221].

Nous avons fait quelques expériences de ce type chez le Chien, le Lapin et le Rat, en déterminant l'alcoolémie d'une part, et la concentration de l'alcool dans le tube digestif d'autre part. Les résultats sont rassemblés dans le tableau IX.

On voit que les seuls cas où la diffusion a été rapide, sont ceux où l'estomac était vide lors de l'ingestion d'alcool. La résorption dure dans ces conditions — pour des doses inférieures à 2 g. par kg. — environ 60 minutes chez le Rat, 60 à 90 minutes chez le Chien, et d'après les données mêmes de WIDMARK au moins 80 minutes chez l'Homme. Le Lapin à jeun depuis 48 heures ayant un estomac encore rempli de résidus alimentaires, la résorption n'est pas terminée chez lui après 5 heures. Les facteurs qui agissent dans les expériences de ce type sur la rapidité d'établissement de l'équilibre de diffusion sont : la dose d'alcool et sa dilution, et surtout la nature et la quantité des aliments ingérés simultanément.

\*  
\*\*

En résumé, ce qui ressort de l'ensemble de nos expériences concernant la diffusion de l'alcool dans l'organisme, c'est que ce phénomène est relativement lent, et plus pour les muscles que pour les organes. Même dans le cas où l'éthanol est injecté dans les veines, où le passage est favorisé par le fait que la différence de concentration sang  $\longrightarrow$  tissus est grande, il faut un temps notable pour arriver à l'équilibre auquel on atteint suivant une courbe logarithmique.

Si l'éthanol est introduit par voie péritonéale, la diffusion du lieu d'introduction vers le sang est rapide ; il en est de même dans l'ingestion si l'estomac est vide. Cette méthode d'introduction de l'éthanol sera toujours à rejeter dans le cas des herbivores — Lapin, Cobaye — chez lesquels l'estomac est encore rempli de résidus alimentaires après deux jours de jeûne. Des expériences rigoureusement comparables sont alors impossibles. Enfin l'ingestion ne peut être réalisée *quantitativement* à la sonde chez les petits mammifères comme le Rat ou la Souris pour des raisons faciles à comprendre.

La résorption est toujours lente dans l'injection sous-cutanée, et soumise à des variations étendues dépendant des conditions expérimentales.

Les lois de l'oxydation de l'alcool *in vivo* ne pourront donc être établies que sur des animaux le recevant par voie *intra-veineuse* ou *péritonéale*. La durée de l'oxydation doit toujours être choisie longue, dans ces expériences, par rapport à celle que demande la diffusion.

---

## CHAPITRE II.

---

### Répartition de l'alcool dans l'organisme pendant ou après la diffusion.

---

Nous résumerons rapidement les résultats de nos expériences sur la répartition de l'éthanol dans les organes avant d'aborder l'étude de l'alcoolémie comme test de l'oxydation.

Nous laisserons de côté les données incomplètes de GRÉHANT [63] où le dosage a porté sur la totalité des viscères réunis, et les déterminations fragmentaires faites sur des hommes morts d'intoxication alcoolique, parce que les prélèvements d'organes ont été pratiqués longtemps après la mort (JUCKENACK, BALTHAZARD et LAMBERT [9]). Mais on ne saurait passer sous silence les recherches de CARPENTER et BABCOCK [26-27] faites sur des Poules ayant respiré des temps variables dans une atmosphère saturée de vapeurs d'alcool et auxquelles tous les auteurs se référèrent jusqu'à l'année 1933, parcequ'à cette date elles étaient les seules données expérimentales sur la question. Les Oiseaux ayant respiré les vapeurs d'alcool étaient sacrifiés, rapidement disséqués, et la teneur en alcool des distillats déterminée par l'oxydation sulfochromique. Les auteurs construisirent à partir des valeurs obtenues, des polygones de répartition souvent reproduits, et dont nous donnons ci-dessous un exemple.

Ces figures sont construites en portant sur deux axes de coordonnées se coupant perpendiculairement, les concentrations trouvées pour 4 fractions de l'organisme ; en général, dans ces figures, l'abscisse de gauche donne les concentrations sanguines, et l'ordonnée supérieure les concentrations de l'organisme total. Les deux autres coordonnées représentent les concentrations du foie et du rein par exemple, ou du poulmon et de la peau, etc. Pour chaque individu ou groupe d'animaux on joint les points correspondants des 4 axes et on obtient

ainsi le polygone de répartition. Pour des Oiseaux différents ayant respiré l'atmosphère d'alcool pendant des durées déterminées, on obtient des losanges dont les côtés homologues sont plus ou moins parallèles. Leur examen fait ressortir la concentration élevée du sang et des parenchymes, la basse teneur de la peau, et surtout du tissu adipeux.

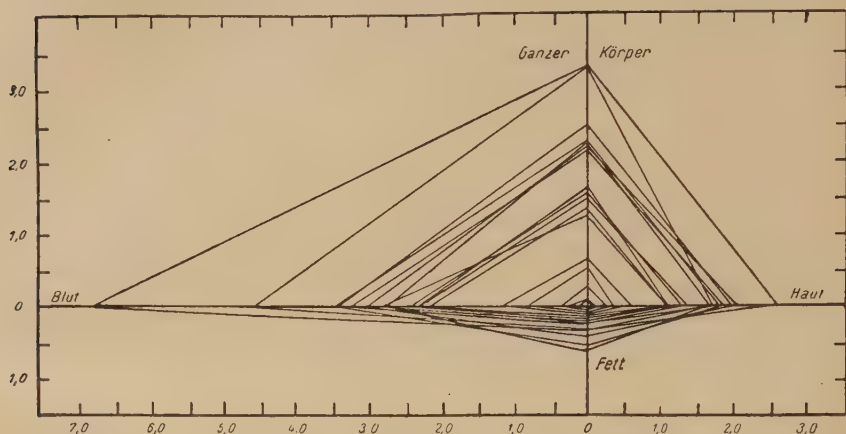


FIGURE 9.

Exemple de polygone de répartition de l'alcool entre les tissus selon CARPENTER [27] : abscisse de gauche = sang ; de droite = peau ; ordonnée inférieure = graisse ; ordonnée supérieure = organisme total.

Cette ingénieuse représentation graphique a impressionné les biologistes favorablement, car elle suggère l'idée de valeurs numériques parfaitement groupées ; en fait, si on examine de près les résultats expérimentaux, on constate toujours entre les individus de même poids ayant séjourné le même temps dans une même atmosphère, des écarts considérables dans la concentration en alcool de l'organisme total (10 à 20 fois plus pour certains animaux que pour d'autres). D'autre part pour une même concentration dans l'organisme entier, la répartition de l'alcool dans les divers tissus est très variable. Exemples :

Pour 3 Poules exposées 15 heures aux vapeurs d'alcool les teneurs des organismes totaux sont voisines (2,19 à 2,27 p. 1000). Les alcoolémies vont de 2,74 à 3,43 p. 1000, les teneurs du foie de 1,8 à 2,81 ; celles des reins de 2,45 à 3,05 ;

de la peau de 1,65 à 2,05 ; les teneurs du muscle vont de 2,13 à 2,97, etc...

Nous concluons de ces chiffres que CARPENTER et BABCOCK s'étaient placés dans les conditions expérimentales peu favorables.

Mais si les variations de concentrations sont énormes d'un animal à l'autre, l'ordre de classification des tissus d'après leur teneur moyenne en éthanol est satisfaisant et en accord approximatif avec nos propres résultats.

En faisant le sang égal à l'unité on obtient les valeurs suivantes :

|                                          |   |                    |      |                    |      |
|------------------------------------------|---|--------------------|------|--------------------|------|
| Valeurs<br>moyennes<br>pour<br>12 poules | { | Cœur + poumons.    | 0,86 | Rate.....          | 0,75 |
|                                          |   | Cerveau.....       | 0,84 | Foie.....          | 0,72 |
|                                          |   | Rein.....          | 0,79 | Peau.....          | 0,56 |
|                                          |   | Tube digestif..... | 0,78 | Graisses.....      | 0,11 |
|                                          |   | Muscles.....       | 0,78 | Organisme total... | 0,70 |

Ce tableau souligne l'insolubilité de l'alcool dans le tissu adipeux et la faible teneur du foie par rapport aux autres organes, faits qui ont été retrouvés depuis. Pour CARPENTER et BABCOCK, les inégalités de teneur en alcool des organes sont dues à des coefficients de solubilité variés en rapport avec les différences de composition des tissus, et notamment leur teneur en lipides.

Les travaux de M. NICLOUX [162-163] et de ses élèves, GOSSELIN [59], LINDENBERG (1) confirment le peu de solubilité de l'alcool dans les graisses neutres, et tendent à prouver que la teneur en eau d'un organe règle sa teneur en alcool. Chez 4 Lapins ayant reçu 3 à 6 g. d'éthanol par kg., GOSSELIN [59] a établi la teneur des divers parenchymes pour 100 g. frais et 100 g. d'eau. Les chiffres varient comme 82,5 : 100 dans le premier cas et 92 : 100 dans le second, le foie ayant la teneur la plus basse. Les différences s'atténuent donc quand on passe du poids frais à l'eau. D'autre part, NICLOUX et GOSSELIN, NICLOUX étudiant la fixation de l'alcool par l'organisme du poisson vivant, sont arrivés à la notion qu'une certaine quantité d'eau tissulaire serait imperméable à l'alcool : d'où une teneur plus basse de l'eau totale du corps que de l'eau ambiante. (L'eau imperméable ferait au maximum 15 p. 100 de l'eau totale, elle diminuerait quand la pression osmotique de l'eau ambiante augmente). Indiscu-

(1) *C. R. Soc. Biol.*, -933, **112**, p. 301 ; p. 1524 ; **114**, p. 18 et 1934. **116**, pp. 63, 66 et 1405.

tablement, la teneur en eau des tissus est un facteur déterminant de leur répartition ; nous ne pensons pas que ce soit le seul, et l'insolubilité dans les graisses neutres si elle explique les faits constatés à propos du tissu adipeux, ne nous renseigne pas sur le cas des lipides complexes existant dans les viscères (phosphoaminolipides, cérébrosides, mélangés à des stérols et à leurs éthers).

Dans un travail récent, Jeanne LÉVY [121] a dosé l'éthanol dans les différents organes du Rat après injection intraveineuse. Elle exprime ses résultats en quantités d'alcool « fixées » par 100 g. d'organe, et souligne judicieusement dans ses recherches la rapide diffusion de l'éthanol vers les parenchymes, ainsi que la place toute spéciale du foie dont la basse teneur (60 à 75 p. 100 de celle du sang) avait été signalée antérieurement par PRINGSHEIM [168] dès 1908, par CARPENTER et BABCOCK en 1919, et que nous avons nous-même retrouvée en 1934 [110].

#### EXPÉRIENCES PERSONNELLES.

Nous avons fait de nombreuses déterminations qu'on trouvera rassemblées dans les tableaux X et XI placés à la fin de ce travail. On y voit la répartition de l'éthanol dans les organes pour des espèces différentes et des modes d'introduction variés. Il s'agit toujours de doses non toxiques ne dépassant pas 2 g. par kilog. Si on tue les animaux dans la période où l'alcool injecté dans les veines est en pleine diffusion, on voit que les organes glandulaires sont rapidement en équilibre avec le sang ; mais une concentration quasi-identique dans le sang, le cerveau, le rein, ne nous renseignera cependant pas sur l'état plus ou moins avancé de la diffusion. Par contre, l'éthanol ne s'équilibrant que lentement avec les muscles, un rapport

$$\frac{\text{concentration dans le sang}}{\text{concentration dans les muscles}} \quad \text{très supérieur à l'unité sera}$$
 caractéristique du premier temps de la diffusion : il ne tend à s'en rapprocher que tardivement et l'équilibre, à ce moment, est atteint.

Le foie, nous l'avons dit, a une place à part ; sa teneur en alcool est toujours plus basse que celle des autres organes que l'équilibre de diffusion soit atteint ou non. La différence de teneur en alcool entre le foie et le sang est d'autant plus

grande que la concentration en alcool est plus faible ; ceci montre à quel point l'oxydation est intense dans cette glande puisque la diffusion n'arrive plus à la compenser. Nous avons d'ailleurs mis en évidence *in vitro* par une microtechnique personnelle, décrite page 51, où les tissus sont utilisés en coupes minces selon le principe de WARBURG, l'intensité de l'oxydation de l'alcool par le tissu hépatique (E. LE BRETON [111]). En plaçant les coupes dans du sang défibriné contenant 1 p. 1000 d'alcool, le foie de Lapin nous a donné des oxydations atteignant 2 g.,1 par kg.-heure. Par contre les autres parenchymes dans les mêmes conditions accusent des chiffres faibles, que nous attribuons, étant donnée par ailleurs leur grande consommation d'oxygène, à l'absence dans les coupes d'un des constituants du système enzymatique (cozymase ?) qu'apporterait le sang *in vivo*. Nos études en cours nous donneront pensons-nous la réponse à cette question. Etant donné le pourcentage des échanges couverts par l'alcool chez certaines espèces, il est impossible de se rallier à l'opinion des auteurs qui pensent que seul le foie serait susceptible d'oxyder ce corps, mais il est certain qu'il l'oxyde de façon plus intense que les autres tissus.

*Pour nous, la répartition de l'alcool est non seulement fonction de la composition des cellules, notamment de leur teneur en graisses neutres et eau, mais encore de leur puissance d'oxydation pour l'alcool.*

---

### CHAPITRE III.

---

#### **Valeur comparée des méthodes d'estimation de l'alcool oxydé *in vivo*. Critique expérimentale des travaux concernant la vitesse d'oxydation en fonction de la concentration.**

---

Nous venons de voir que par son action sur la vitesse de diffusion de l'éthanol, la voie d'introduction pouvait constituer une première source d'erreur dans l'étude de l'influence de la concentration en alcool sur sa vitesse d'oxydation *in vivo*. Nous allons examiner maintenant la deuxième cause susceptible d'expliquer, selon nous, les divergences qui séparent les auteurs : à savoir la technique de détermination de l'alcool oxydé.

Il existe deux techniques principales d'estimation de l'alcool oxydé *in vivo* par un organisme : la méthode directe, et la méthode indirecte au moyen des courbes d'alcoolémie. Décrivons-les rapidement ainsi que les principaux travaux sur la vitesse d'oxydation de ce potentiel dans lesquels elles ont été utilisées.

#### **1° Méthode directe de M. Nicloux.**

Cette méthode établie par GRÉHANT et M. NICLOUX a été succinctement décrite page 67 et se trouve exposée en détail dans la partie technique de notre travail, page 33. Bien entendu, l'alcool restant dans l'organisme entier étant recueilli par distillation, toute méthode de dosage très exacte de l'éthanol donnera des résultats satisfaisants. Si après distillation portant sur l'organisme entier d'un animal nous dosons une partie aliquote représentant le  $\frac{1}{1000}$  du distillat

total, l'erreur faite au cours du dosage va retentir considérablement, vu le calcul, sur l'alcool oxydé que nous obtenons seulement par différence. Par exemple, un animal a reçu 3 g.,5 d'alcool ; s'il en reste 3 g. en fin d'expérience dans son organisme, une erreur de  $\pm 3$  p. 100 faite au cours du dosage faussera de  $\pm 20$  p. 100 la valeur de l'alcool oxydé ! *La méthode directe, d'une précision indiscutable dans son principe ne sera pratiquement bonne que si la technique de dosage employée au cours des recherches est excellente.*

A l'heure actuelle, grâce aux perfectionnements apportés par M. NICLOUX [160], la méthode directe l'emporte en exactitude sur toutes les autres à condition de pratiquer les corrections dûes à la présence d'alcool normal ; elle constitue une technique standard à laquelle les autres : mesure des alcoolémies, calcul de l'alcool oxydé par abaissement des quotients respiratoires etc... doivent se référer. Toutes ces méthodes, en effet, comportent des postulats hypothétiques ou l'emploi de calculs qui, pour être compliqués, n'en apportent pas plus de certitude. La méthode directe présente évidemment un inconvénient : chaque expérience comporte le sacrifice du sujet employé. Elle est donc coûteuse, et pour étudier l'évolution d'un phénomène physiologique elle exige l'emploi de nombreux animaux rigoureusement comparables. Elle est déjà très laborieuse pour le Lapin (3 kg.) et inapplicable à des organismes plus grands. Ces raisons expliquent pourquoi, en général, les auteurs s'en sont tenus à la méthode indirecte, même quand ils ne travaillaient pas sur l'Homme.

*Travaux où la méthode directe a servi à estimer l'alcool non oxydé par l'organisme.*

GRÉHANT fut le premier (1907) [63] à mettre en évidence la disparition de l'alcool dans l'organisme animal, et à mesurer l'ampleur de cette oxydation par différence entre l'alcool donné et l'alcool retrouvé, correction faite pour l'éthanol perdu par les émonctoires. Il opéra sur le Lapin ; l'animal était sacrifié un certain temps après ingestion d'alcool ; on dosait ce corps par la méthode primitive de NICLOUX, dans l'urine émise durant l'expérience, puis dans le sang, l'estomac, l'intestin, la peau, enfin dans l'ensemble : muscle + foie + cerveau.

Contrairement à ce qu'écrivait MELLANBY en 1919 dans

son travail fondamental [129], GRÉHANT n'a admis une répartition *uniforme* de l'alcool dans le corps *qu'au début* de ses recherches (1). Plus tard, il apporta lui-même la preuve de l'inexactitude de cette conception. Pour fixer la vitesse d'oxydation, il se contenta d'évaluer le temps nécessaire à la disparition totale de l'alcool ingéré. Les calculs que l'on pourrait faire à partir de ses résultats resteraient très approximatifs.

L'année suivante, en 1908, PRINGSHEIM [168] déterminait par la technique de GRÉHANT l'alcool oxydé par des Rats normaux ou rendus expérimentalement alcooliques chroniques. Il estimait l'alcool restant sur l'animal entier, après broyage, ce qui excluait les inévitables pertes dont les expériences de GRÉHANT étaient entachées à cause de la durée de la dissection et des nombreux fractionnements de la masse. Les quantités d'alcool oxydées étaient ramenées à 100 g. de poids vif. Les chiffres de PRINGSHEIM sont en somme les premiers « coefficients d'éthyloxydation » dont nous disposions. L'auteur estimait que l'oxydation était chez cet animal de 350 mg. par kg.-heure.

VOLTZ et DIETRICH (1912 ; [205 et 206]) appliquèrent la méthode directe d'estimation de l'alcool restant dans l'organisme après ingestion, à des Chiens entiers. Cette entreprise laborieuse les conduisait à recueillir jusqu'à 30 litres de distillat. Leurs résultats sont très peu nombreux ; on conçoit facilement pourquoi. Pour une dose uniforme de 1 g.,6 d'éthanol par kg. donnée à la sonde, le coefficient d'éthyloxydation est de 112 mg. par kg.-heure pour une expérience durant 10 heures ; il tombe à 97 mg. si elle dure 15 heures, ce qui semblerait favorable à l'idée d'une chute de vitesse faisant suite à l'abaissement de concentration. Mais les auteurs n'ayant fait que 5 expériences, il est difficile d'établir sur leurs résultats une opinion ferme.

Comme nous l'avons dit dans le chapitre précédent, Maurice NICLOUX (1931) travaillant sur la Souris blanche, vit que la quantité d'alcool oxydée par kg.-heure et qu'il appela coefficient d'éthyloxydation était constante quelles que fussent la dose et la durée de l'expérience. L'emploi de l'injection sous-cutanée constitue malheureusement une objection sérieuse à la validité de cette conclusion. Elle explique les différences qu'on peut relever dans les travaux de NICLOUX lui-

(1) GREHANT écrivait en effet à cette époque (1900) que si les animaux reçoivent 1, 2 ou 3 g. d'alcool par kilogram, les alcoolémies doivent être respectivement de 1, 2 et 3 p. mille.

même [160 et 161], entre les chiffres fournis par plusieurs séries d'animaux (voir note du tableau I). Par la technique qu'il apporte et la direction indiquée, ce travail n'en reste pas moins la tentative la plus intéressante faite pour déterminer la grandeur de l'oxydation de l'éthanol chez l'animal.

## 2° Méthode indirecte ou méthode des alcoolémies.

Son principe consiste à établir une courbe d'évolution de l'alcoolémie après introduction d'éthanol chez un sujet, puis à déterminer à l'aide d'un facteur calculé à partir de cette courbe la concentration de l'alcool dans l'organisme au même moment. L'alcool oxydé s'obtient ensuite par différence entre l'alcool administré, et l'alcool restant estimé par calcul. Si cette méthode avait l'exactitude qu'on lui suppose, elle aurait l'avantage de permettre plusieurs déterminations sur le même animal, d'être rapide, et peu laborieuse.

*Travaux où la vitesse d'oxydation de l'alcool in vivo est déterminée indirectement à partir des chutes d'alcoolémie.*

Nous insisterons surtout ici sur les publications classiques de MELLANBY [129], WIDMARK [214-217] et sur un mémoire récent de HAGGARD et GREENBERG [68] dont les conclusions s'opposent à celles de tous les autres auteurs.

Dans un travail rarement cité dans la bibliographie scientifique, GRÉHANT étudia dès 1900 [61] l'évolution des courbes d'alcoolémie chez le Chien après injection intraveineuse (voir page 73) ou après ingestion d'alcool en quantités et concentrations variées. Il vit nettement l'influence de ces deux facteurs sur la forme des courbes. L'alcoolémie maximale n'était parfois atteinte qu'après 2 h. 30 à 3 heures pour les fortes doses, et la résorption compensait pendant longtemps la diffusion et l'oxydation par les tissus. Dans ce travail, l'auteur ne suivit qu'exceptionnellement l'évolution des courbes au-delà de la valeur maximale des alcoolémies. Même dans ses recherches ultérieures, il n'utilisa jamais les concentrations d'éthanol dans le sang que pour fixer le moment où cette concentration étant redevenue normale, tout l'éthanol ingéré pouvait être considéré comme oxydé.

SCHWEISHEIMER en 1913 [180] a utilisé les courbes d'alcoolémie pour étudier comparativement les durées d'élimina-

tion de l'éthanol chez l'Homme abstinent ou alcoolique chronique ; ici encore l'emploi fait par l'auteur de ces courbes est fort judicieux, la disparition de l'alcool du sang marquant bien la fin de l'oxydation et de l'élimination de l'alcool ingéré.

#### Travaux de MELLANBY [129].

Dans son mémoire fondamental paru en 1919 dans les publications du « Medical Research Committee », MELLANBY fit entrer dans une phase nouvelle la question de l'oxydation de l'éthanol dans l'organisme. L'auteur y étudie en détail l'évolution des courbes d'alcoolémie post-résorptive, en fonction des doses ingérées, de la concentration, des solutions employées, de la nature des aliments simultanément présents dans l'estomac, ou de la vacuité de cet organe.

MELLANBY est le premier auteur qui ait tenté *d'interpréter la chute progressive de l'alcoolémie post-résorptive comme étant le reflet simple et fidèle des quantités d'alcool brûlées dans l'organisme*. C'est en s'appuyant sur ses conclusions devenues classiques qu'on a été conduit à admettre l'indépendance de la vitesse d'oxydation *in vivo* et de la concentration ; c'est dans son mémoire qu'il faut chercher le point de départ des recherches étendues de WIDMARK. C'est pourquoi nous examinerons avec quelques détails les résultats de MELLANBY.

Ayant calculé la vitesse d'oxydation par kilog.-heure chez le Chien d'après le temps nécessaire à la disparition de l'alcool dans le sang

(alcool oxydé par kg.-heure =  $\frac{\text{quantité ingérée}}{\text{durée de disparition} \times \text{poids du sujet}}$  soit 0 cm<sup>3</sup>,185 ou 148 mg., kg.-heure), l'auteur dépasse les conclusions qu'on pouvait tirer de cette simple constatation et écrit notamment :

« La figure 2 met en évidence un autre point digne de commentaires. Après avoir atteint un maximum, la courbe des alcoolémies A descend en ligne droite vers la ligne des temps (abscisses). Ceci veut dire que la vitesse d'oxydation est constante pendant toute la période (18 heures) en dépit du fait que la quantité d'alcool présente dans l'organisme va en diminuant progressivement (de 4 cm<sup>3</sup> par kilog. à 0 cm<sup>3</sup>,2 à la 18<sup>e</sup> heure) ».

La courbe A de MELLANBY, il convient de le souligner, *ne comporte aucun point expérimental entre la 4<sup>e</sup> et la 17<sup>e</sup> heure* qui suivent l'absorption d'alcool. Les premiers points de la courbe sont obtenus dans la période où résorption et diffusion du sang vers les tissus ne sont pas terminées ; l'auteur conclut cependant de cette courbe à une vitesse constante d'oxydation *in vivo* indépendante de la concentration. MELLANBY ajoute, il est vrai, que si la courbe A résulte de simples coïncidences sa validité se trouve renforcée par les 4 courbes expérimentales de la figure 1 de son mémoire, reproduite ci-contre (fig. 10).

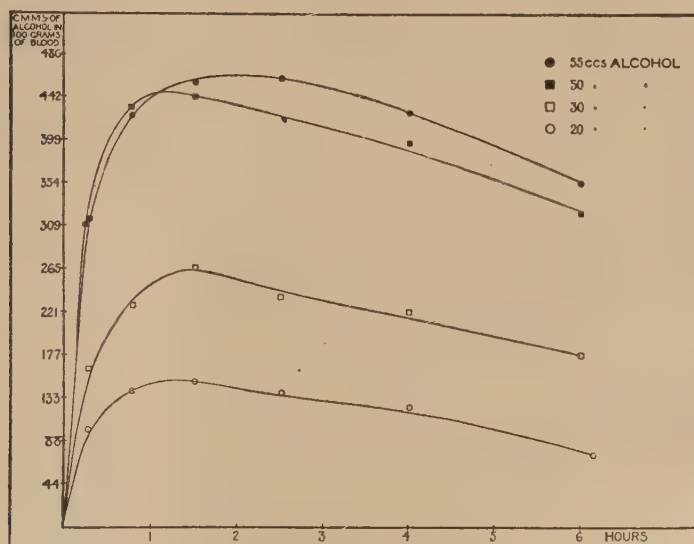


FIGURE 10.

(MELLANBY [129] fig. 1. Courbes d'alcoolémies du Chien ayant ingéré de l'alcool).

Si nous utilisons ce graphique pour faire la mesure en millimètres de la chute horaire moyenne de chaque courbe à partir de l'alcoolémie maximale, nous trouvons les chiffres suivants :

Pour une dose de :

|                               |                                              |
|-------------------------------|----------------------------------------------|
| 55 cm <sup>3</sup> d'éthanol, | la chute horaire d'alcoolémie est de 5,1 mm. |
| 50 cm <sup>3</sup>            | — — — 4,52 mm.                               |
| 30 cm <sup>3</sup>            | — — — 3,45 mm.                               |
| 20 cm <sup>3</sup>            | — — — 2,72 mm.                               |

Si nous admettons avec l'auteur que la variation d'alcoolémie reflète bien l'oxydation, on voit d'après ses propres courbes que si les quantités ingérées sont comme :

1 ; 1,5 ; 2,5 ; 2,75

les vitesses d'oxydation sont comme

1 ; 1,27 ; 1,66 ; 1,87

*c'est-à-dire que ces vitesses augmentent avec la concentration, mais moins vite qu'elle.* Les droites où la chute horaire d'alcoolémie est constante dans le temps sont rares dans le travail de MELLANBY comme on pourra s'en assurer. A notre avis, si l'étude de cet auteur avait le mérite indiscutable d'apporter les premiers documents sérieux sur l'évolution de l'alcoolémie après absorption de boissons spiritueuses dans des conditions variées, *il n'apportait pas la preuve indiscutable que la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme est une constante insensible à la concentration.*

Travaux d'Erik WIDMARK [214 ; 217].

Les recherches de WIDMARK sont de beaucoup les plus étendues et les plus complètes qui aient été faites sur l'emploi des alcoolémies pour le calcul des quantités d'éthanol brûlées *in vivo*.

Au départ, le but que se proposait d'atteindre l'auteur était d'ordre médico-légal ; il se demandait si l'ingestion d'une même quantité d'alcool par kilog. donnait, chez différents individus des alcoolémies de même valeur. Le degré d'intoxication était-il également fonction de la concentration d'éthanol dans le sang ? Nous résumerons brièvement les conclusions de WIDMARK. Pour lui, quelle que soit la dose d'éthanol ingérée par un sujet à jeun, l'évolution dans le temps des alcoolémies sera fonction de deux constantes individuelles :

La première  $\beta$  est la chute de concentration par minute, elle détermine la pente de la courbe et exprime *la constance de la vitesse d'oxydation* pour un sujet donné, quelle que soit la concentration ;

La deuxième constante  $r$  est un facteur de réduction du poids du corps, exprimant le rapport des concentrations de l'alcool dans l'organisme total et dans le sang.

On obtient  $r$  par le calcul de la façon suivante : la courbe des alcoolémies coupe la ligne des ordonnées au point  $C_0$

(concentration théorique qui serait réalisée dans le sang si l'alcool était résorbé instantanément), on a

$$C_0 = C_t + \beta.t$$

ou  $t$  représente une durée donnée, comptée en minutes depuis l'ingestion (voir la figure 16 de la page 157).

Connaissant d'autre part la quantité d'alcool ingérée,  $A$  et le poids du sujet  $p$ , on peut écrire :

$$C_0 = \frac{A}{p \cdot r}$$

d'où

$$r = \frac{A}{p \cdot C_0}$$

Connaissant  $\beta$  et  $r$  il est facile de calculer la quantité présente dans l'organisme au temps  $t$ . Elle sera évidemment égale à la concentration dans le sang à cet instant, multipliée par le poids du corps corrigé :

$$A_t = C_t p \cdot r$$

La quantité d'alcool brûlée peut être obtenue soit par différence :

$$A - A_t = B_t$$

soit à partir de  $\beta$  et de  $r$  :

$$B_t = p \cdot r \cdot \beta.t$$

Pratiquement,  $\beta$  et  $r$  sont déterminés de la façon suivante : à partir de la première heure qui suit l'ingestion d'une quantité  $A$  d'alcool, on fait à différents temps  $t$  des prises de sang et on détermine les concentrations en alcool par litre correspondantes  $C$ . La chute moyenne de l'alcoolémie par minute est obtenue à partir de ces données expérimentales par la méthode des moyens carrés de GAUSS

$$\beta = \frac{\Sigma t \cdot \Sigma c - n \Sigma ct}{(\Sigma t)^2 - n \Sigma t^2}$$

ou  $n$  : représente le nombre des déterminations d'alcoolémie ;

$t$  : le moment où sont faites les déterminations (durée écoulée en minutes depuis l'administration d'alcool) ;

$c$  : les alcoolémies correspondantes en grammes par litre ;

$t^2$  : les carrés des temps ;

$ct$  : le produit des temps par les concentrations correspondantes.

De même, on calcule la valeur de  $C_0$  par la méthode des moyens carrés ; on a :

$$C_0 = \frac{\sum t. \sum ct - \sum c. \sum t^2}{(\sum t)^2 - n \sum t^2}$$

d'où l'on tire :

$$r = \frac{A}{p. C_0}$$

WIDMARK trouve que les valeurs de  $\beta$  varient avec les individus de 1 mg.,6 à 4 mg. La moyenne est pour l'Homme 2 mg.,5  $\pm$  0,56, et pour la Femme : 2 mg.,6  $\pm$  0,37.

$r$  varie de 0,51 à 0,70. La moyenne pour l'Homme est de 0,68  $\pm$  0,085 et pour la Femme de 0,55  $\pm$  0,055.

Cette variation des constantes d'un sujet à l'autre conduit à des quantités d'alcool métabolisées différentes dans l'unité de temps pour les différents sujets.

La quantité d'éthanol oxydée dans l'organisme par kg.-heure =  $\beta. 60. r$ . Chez les sujets étudiés par lui (10 femmes et 20 hommes) les valeurs trouvées vont de 73 à 146 mg. Ceci explique que pour une même dose d'alcool ingérée, le degré d'intoxication soit variable chez divers sujets.

Pour WIDMARK, l'accoutumance au poison augmenterait le pouvoir d'oxydation. Ces résultats comportent une application pratique médico-légale. La quantité d'alcool ingérée par un sujet étant inconnue, WIDMARK la calcule en utilisant la formule :

$$A = r. p (C_t + \beta. t)$$

On détermine chez le sujet en état d'ivresse l'alcoolémie  $C_t$  au moment où il est appréhendé ; on obtient le temps  $t$  par enquête et on utilise pour le calcul les valeurs moyennes de  $\beta$  et de  $r$ .

Laissant de côté cette application des formules de WIDMARK dont le grand intérêt est évident, et au sujet de laquelle JUNGMICHEL [84] a formulé d'utiles réserves, nous ne retiendrons actuellement de ces travaux que les trois conclusions suivantes auxquelles arrive l'auteur.

1° Il y a indépendance entre la vitesse d'oxydation et l'alcoolémie.

2° Cette vitesse est une constante pour un sujet donné.

3° D'un individu à l'autre, elle peut varier dans de grandes limites (chez l'homme du simple au double).

4° Le rapport  $\frac{\text{concentration alcool dans organisme}}{\text{concentration alcool dans sang}}$  est constant pour un individu donné.

## Travaux de HAGGARD et GREENBERG.

Postérieurement à nos recherches sur les rapports qui lient dans l'organisme la dose injectée à la vitesse d'oxydation, que nous exposerons plus loin pour des raisons de commodité, nous avons eu connaissance d'un travail de HAGGARD et GREENBERG [68] contemporain du nôtre. Ces auteurs ont étudié l'évolution de l'alcoolémie chez le Chien après injection intraveineuse. Nous nous contenterons de critiquer ici leurs deux conclusions principales.

1° Les auteurs disent qu'après introduction d'éthanol dans les veines, faite plus ou moins vite selon la dose et pouvant durer 90 minutes pour les quantités excédant 3 g. par kilog., il faut attendre encore 15 minutes pour obtenir un équilibre de diffusion définitif. A notre avis, le test de l'équilibre qu'ils emploient n'est pas recevable ; ils le considèrent comme atteint lorsque, l'éthanol étant injecté dans la fémorale la concentration est la même dans cette artère et dans la veine correspondante.

Les auteurs prendraient-ils même comme test, avec plus de raison semble-t-il, l'égalité de concentration de l'alcool dans les ventricules droit et gauche, qu'ils ne seraient pas fondés à trouver là une preuve de l'équilibre ; le test prouverait simplement que le brassage du sang dans l'arbre circulatoire a réalisé l'homogénéisation de l'éthanol dans les vaisseaux ; ceci ne permet en rien de préjuger de l'établissement d'un équilibre de diffusion dans les tissus (voir Chapitre I).

2° HAGGARD et GREENBERG établissent, et c'est là le point capital de leur travail, que « *contrairement à l'opinion admise, la vitesse d'oxydation de l'éthanol est proportionnelle à la quantité présente dans le corps, quelle qu'elle soit* ». Ils ont utilisé des doses allant de 0 g.,4 à 0 g.,5 par kilog de poids du corps. Pour eux, le Chien oxyde toujours par heure 17,6 p. 100 de la quantité d'alcool présente. (Ce chiffre est la moyenne de 4 expériences). Les alcoolémies sont déterminées pendant 11 heures, d'heure en heure. Les chiffres expérimentaux viennent se placer sur des courbes qui correspondent avec une bonne approximation à celle qui exprime la formule

des réactions monomoléculaires  $\frac{dx}{dt} = k. (a - x)$ . Dans l'ensemble, chaque alcoolémie est les  $\frac{83}{100}$  de celle de l'heure précédente. Une telle conclusion nous semble insoutenable.

Les expériences donnent une impression d'exactitude attestée par les courbes, mais si on en admet les conséquences, on est conduit à de véritables impossibilités. En admettant, comme le veulent les auteurs, que les chutes d'alcoolémie qu'ils observent correspondent à des *oxydations* de l'éthanol, le Chien n° 4 par exemple, ayant reçu 4 g.,7 d'alcool par kg. brûlerait dans la première heure 17,5 p. 100 de cet alcool soit 0 g.,827 par kg. Ceci correspondrait à une production de chaleur de 5,78 Calories par kilog., soit 3 fois et demie la valeur de la calorification d'un Chien de ce poids (18 kg.) ! Que deviendrait cette chaleur ? Comme on le verra plus loin, l'alcool n'a pas d'action dynamique spécifique et n'augmente jamais les échanges ; les doses d'alcool employées par les auteurs, loin de donner de l'hyperthermie, favorisent en général le refroidissement ainsi que l'enseignent tous les pharmacologistes ; or, si HAGGARD et GREENBERG avaient raison, l'éthanol serait un hyperthermisant puisqu'il permettrait de tripler les échanges.

Les conclusions des auteurs, bioénergétiquement insoutenables, ne résistent pas davantage si on les examine à la lumière des lois d'action de l'alcooldéhydrase : une proportionnalité entre la vitesse et la concentration s'étendant de quantités variant de 0 g.,4 à 4 g.,5 par kilog., supposerait une très faible affinité du ferment pour son substrat, ce qui est contraire, on l'a vu, à tout ce que nous savons de l'alcooldéhydrase.

Enfin si on veut interpréter les chutes d'alcoolémie constatées par HAGGARD et GREENBERG non plus avec eux comme le résultat de l'oxydation, mais surtout comme venant de la diffusion, on se heurte également à une sérieuse objection : la diffusion demanderait 6 à 8 heures pour s'établir chez le Chien, après introduction intraveineuse des doses employées. Les résultats de HAGGARD et GREENBERG sont vraiment surprenants et en contradiction formelle avec les résultats de MELLANBY, de WIDMARK comme avec ceux de nos propres expériences.

Il n'en est pas moins vrai que les courbes d'évolution des alcoolémies de MELLANBY et de WIDMARK montrent fréquemment *une diminution de grandeur de la chute horaire* au fur et à mesure qu'on s'éloigne du moment d'introduction de l'alcool dans l'organisme. S'agit-il d'une erreur dûe à la technique ? La concentration de l'alcool influencerait-elle sur la vites-

se d'oxydation ? C'est ce que nous avons essayé de résoudre par l'expérience comme on va le voir.

### 3° Recherches personnelles.

Nous avons tout d'abord soumis la technique de WIDMARK au contrôle de la méthode directe en opérant sur l'animal.

#### I. VALEUR DE LA TECHNIQUE DE WIDMARK POUR ESTIMER L'ALCOOL OXYDÉ DANS L'ORGANISME.

##### A. *La concentration de l'alcool éthylique dans le sang permet-elle de conclure à celle qui existe dans l'organisme ?*

S'il était possible de faire un tel calcul avec une très bonne approximation, le procédé présenterait, du point de vue expérimental, un intérêt fort grand puisqu'il permettrait d'étudier la vitesse d'oxydation de l'éthanol en fonction de divers facteurs physiologiques sur le *même animal*. On éviterait ainsi l'emploi de la méthode, moins précise, des moyennes.

Tour à tour, nous avons examiné si la valeur de  $r$  déterminée directement par sacrifice de l'animal en fin d'expérience concordait avec celle obtenue par le calcul selon la formule  $r = \frac{A}{p \cdot C_0}$ , puis la concordance pour les valeurs de  $r$  déterminées directement chez divers individus d'une même espèce.

##### a. **Comparaison entre les valeurs de $r$ déterminées directement et par le calcul de Widmark.**

Chez un même individu (Homme) JUNGMICHEL [84] dont les expériences furent conduites avec une grande précision, signale des valeurs de  $r$  très différentes allant de 0,61 à 0,74 dans le cas le plus défavorable. Ceci s'explique facilement puisque le calcul de  $r$  suppose que résorption stomacale et diffusion sont terminées au moment où l'alcoolémie maximale est atteinte. Si la valeur de  $C_0$  est abaissée par un retard de diffusion ou une accélération de la vitesse d'oxydation,  $r$  augmente apparemment.

Pour que  $r$  soit une constante caractéristique de l'individu, il faut que chez lui la vitesse de diffusion depuis l'estomac soit toujours invariable, et que la vitesse d'oxydation soit

## ANNEXES DU TABLEAU XIV

Données expérimentales ayant été utilisées pour établir les courbes d'alcoolémie pour calculer les valeurs du C. E. O. selon WIDMARK. (Lapins n° 1 à 25) figurent dans le tableau XIV.

I. Lapins ayant reçu l'alcool en *injection intraveineuse* (saphène)

| Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre | Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre | Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Lapin n° 6                                     |                                                 | Lapin n° 7                                     |                                                 | Lapin n° 8                                     |                                                 |
| 35                                             | 1,80                                            | 33                                             | 1,66                                            | 38                                             | 1,76                                            |
| 63,5                                           | 1,6695                                          | 64                                             | 1,457                                           | 69                                             | 1,615                                           |
| 93,5                                           | 1,527                                           | 94                                             | 1,317                                           | 106                                            | 1,421                                           |
| 125,5                                          | 1,400                                           | 129                                            | 1,184                                           | 147                                            | 1,267                                           |
| 183,5                                          | 1,131                                           | 186                                            | 0,933                                           | 208,5                                          | 1,080                                           |
| 244,5                                          | 0,880                                           | 257                                            | 0,705                                           | 260                                            | 0,900                                           |
| 322,5                                          | 0,584                                           | 312                                            | 0,472                                           | 320                                            | 0,750                                           |
| Lapin n° 9                                     |                                                 | Lapin n° 10                                    |                                                 | Lapin n° 14                                    |                                                 |
| 33                                             | 1,841                                           | 37                                             | 1,754                                           | 35,5                                           | 1,746                                           |
| 63                                             | 1,693                                           | 73                                             | 1,585                                           | 62,5                                           | 1,609                                           |
| 93                                             | 1,585                                           | 109                                            | 1,477                                           | 96                                             | 1,419                                           |
| 123                                            | 1,514                                           | 140                                            | 1,401                                           | 129,5                                          | 1,297                                           |
| 183                                            | 1,327                                           | 173                                            | 1,284                                           | 158,5                                          | 1,241                                           |
| 241                                            | 1,128                                           | 231                                            | 1,077                                           | 219,5                                          | 0,996                                           |
| 316                                            | 0,88                                            | 297                                            | 0,895                                           | 282,5                                          | 0,816                                           |
| 323                                            | 0,86                                            | 336                                            | 0,759                                           | 336                                            | 0,678                                           |
| Lapin n° 15                                    |                                                 | Lapin n° 19                                    |                                                 | Lapin n° 21                                    |                                                 |
| 37                                             | 1,663                                           | 39                                             | 1,886                                           | 6                                              | 2,775                                           |
| 97                                             | 1,296                                           | 73                                             | 1,613                                           | 31                                             | 2,350                                           |
| 160                                            | 1,000                                           | 104                                            | 1,526                                           | 61                                             | 2,07                                            |
| 225                                            | 0,707                                           | 168,5                                          | 1,365                                           | 98                                             | 1,803                                           |
| 280                                            | 0,473                                           | 238                                            | 1,160                                           | 165,5                                          | 1,351                                           |
| 325                                            | 0,323                                           | 284                                            | 1,071                                           | 219,5                                          | 1,172                                           |
|                                                |                                                 | 345,5                                          | 0,900                                           | 289,5                                          | 0,783                                           |
|                                                |                                                 |                                                |                                                 | 356                                            | 0,453                                           |

II. Lapins ayant reçu l'alcool en *injection intrapéritonéale*.

| Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre | Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre | Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Lapin n° 16                                    |                                                 | Lapin n° 17                                    |                                                 | Lapin n° 18                                    |                                                 |
| 39                                             | 1,706                                           | 43                                             | 1,910                                           | 31                                             | 1,508                                           |
| 68                                             | 1,762                                           | 70,5                                           | 1,743                                           | 58                                             | 1,417                                           |
| 109                                            | 1,421                                           | 106                                            | 1,597                                           | 89                                             | 1,365                                           |
| 140                                            | 1,318                                           | 138                                            | 1,512                                           | 149                                            | 1,196                                           |
| 198                                            | 1,129                                           | 190                                            | 1,372                                           | 211                                            | 1,058                                           |
| 262                                            | 0,991                                           | 255                                            | 1,191                                           | 271,5                                          | 0,883                                           |
| 342                                            | 0,782                                           | 332,5                                          | 1,003                                           | 333                                            | 0,750                                           |
|                                                |                                                 |                                                |                                                 | 352                                            | 0,733                                           |
| Lapin n° 23                                    |                                                 |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 31                                             | 1,850                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 62                                             | 1,613                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 90                                             | 1,487                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 166                                            | 1,281                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 223                                            | 1,179                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 285,5                                          | 1,046                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 350                                            | 0,923                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |

III. Lapins ayant reçu l'alcool à la sonde *dans l'estomac.*

| Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre | Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre | Temps<br>(en minutes,<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Lapin n° 1                                     |                                                 | Lapin n° 2                                     |                                                 | Lapin n° 3                                     |                                                 |
| 37                                             | 0,735                                           | 34                                             | 0,496                                           | 35                                             | 1,255                                           |
| 97                                             | 0,850                                           | 62,5                                           | 0,662                                           | 65                                             | 1,325                                           |
| 189                                            | 0,702                                           | 94                                             | 0,628                                           | 95                                             | 1,320                                           |
| 252                                            | 0,513                                           | 126                                            | 0,569                                           | 128                                            | 1,255                                           |
| 313                                            | 0,350                                           | 189,5                                          | 0,538                                           | 190,5                                          | 1,040                                           |
|                                                |                                                 | 259                                            | 0,473                                           | 254                                            | 0,630                                           |
| Lot n° 4                                       |                                                 | Lapin n° 5                                     |                                                 | Lapin n° 24                                    |                                                 |
| 35                                             | 1,22                                            | 36                                             | 0,733                                           | 33                                             | 1,095                                           |
| 65,5                                           | 1,175                                           | 67                                             | 0,852                                           | 61                                             | 1,215                                           |
| 95                                             | 1,260                                           | 96                                             | 0,886                                           | 90                                             | 1,286                                           |
| 125                                            | 1,156                                           | 126                                            | 0,854                                           | 150,5                                          | 1,260                                           |
| 187,5                                          | 0,956                                           | 190                                            | 0,758                                           | 226                                            | 1,166                                           |
| 248                                            | 0,680                                           | 253                                            | 0,660                                           | 277                                            | 0,927                                           |
|                                                |                                                 | 320                                            | 0,470                                           | 353,5                                          | 0,710                                           |
| Lapin n° 25                                    |                                                 |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 36                                             | 0,605                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 62                                             | 0,840                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 102                                            | 0,941                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 152                                            | 0,871                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 210                                            | 0,575                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 266,5                                          | 0,385                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 348                                            | 0,131                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |

IV. Lapins ayant reçu l'alcool *en injection sous-cutanée*.

| Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre | Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre | Temps<br>(en minutes)<br>depuis<br>l'injection | Alcoolémie<br>correspondante<br>en g. par litre |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Lapin n° 12                                    |                                                 | Lapin n° 20                                    |                                                 | Lapin n° 13                                    |                                                 |
| 34                                             | 1,696                                           | 33                                             | 1,160                                           | 35                                             | 1,120                                           |
| 64                                             | 1,448                                           | 64                                             | 1,133                                           | 65                                             | 1,183                                           |
| 94,5                                           | 1,300                                           | 90,5                                           | 1,012                                           | 105                                            | 1,281                                           |
| 126,5                                          | 1,138                                           | 152                                            | 0,717                                           | 138,5                                          | 1,274                                           |
| 187,5                                          | 0,870                                           | 206                                            | 0,4805                                          | 166                                            | 1,214                                           |
| 252,5                                          | 0,551                                           | 265                                            | 0,210                                           | 202                                            | 1,156                                           |
| 301                                            | 0,365                                           | 323                                            | 0,045                                           | 262                                            | 0,974                                           |
| 322                                            | 0,250                                           |                                                |                                                 | 343,5                                          | 0,719                                           |
| Lapin n° 22                                    |                                                 |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 36                                             | 1,140                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 62                                             | 1,378                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 105                                            | 1,425                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 154                                            | 1,400                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 220                                            | 1,294                                           |                                                |                                                 |                                                |                                                 |
| 348                                            | 0,9995                                          |                                                |                                                 |                                                |                                                 |

elle-même constante. Nous avons vu plus haut que la réalisation de l'alcoolémie maximale ne signifiait pas *ipsofacto* la fin de la résorption. Nous avons déterminé *r* par le calcul selon WIDMARK, et directement, chez le Lapin recevant l'éthanol par des voies variées. L'eau et les aliments (glucose, peptone, etc.) étaient toujours administrés à la sonde dans l'estomac. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XIV (voir hors texte placés à la fin de ce travail).

Les animaux étaient toujours tués un temps assez long après l'administration de l'alcool, lorsque l'équilibre de diffusion était atteint, seules conditions dans lesquelles le rapport :  $\frac{\text{concentration alcool dans l'animal}}{\text{concentration alcool dans le sang}}$  peut avoir une signification.

Les courbes d'alcoolémie étaient construites à partir de dosages faits par notre microtechnique (voir pages 22 à 32). La valeur de  $C_0$  était obtenue selon WIDMARK par la méthode des moyens carrés. Dès la dernière prise de sang faite par ponction du cœur gauche, l'animal était broyé quantitativement, distillé, et l'alcool dosé sur une double prise. On faisait la moyenne des 2 valeurs obtenues.

D'après le tableau XIV, on voit que l'écart entre  $r$  calculé et obtenu directement est variable, d'une part selon le mode d'introduction, et selon les conditions nutritives du sujet d'autre part. Chez l'individu à jeun l'approximation est suffisante dans tous les cas ; il faudrait évidemment, avant d'appliquer le procédé avec sécurité, s'assurer de son exactitude en multipliant les expériences. Quand l'alcool est donné par voie stomacale, l'écart entre les valeurs de  $r$  calculées et expérimentales devient plus grand dès que le Lapin a reçu du glucose. Enfin quel que soit le mode d'administration de l'éthanol, l'écart est considérable si le sujet a reçu, avant l'alcool, un protide comme la peptone ou un aminoacide par voie gastrique.

*b. Constance du facteur  $r$  déterminé directement chez les divers individus d'une même espèce.*

**Lapin.** — On pouvait espérer que la détermination *directe* du facteur  $r$ , pratiquée sur divers individus d'une même espèce placés dans des conditions identiques, permettrait d'aboutir à une valeur moyenne utilisable. Il n'en est rien. L'identité des conditions expérimentales étant poussée aussi loin qu'on peut l'exiger (âge, poids, régime habituel, conditions nutritives avant l'expérience, etc.) on trouve pour les valeurs de  $r$  des écarts allant :

de 0,780 à 0,97 chez les animaux à jeun ;

de 0,812 à 1,07 chez les animaux ayant reçu du glucose ;

de 0,756 à 1,70 chez les animaux ayant reçu des protides.

La valeur exceptionnellement élevée de 1,70 est due à la répercussion d'une ingestion de peptone faite simultanément

à l'ingestion d'alcool sur la vitesse de résorption. Le retard est du même ordre avec le glycoColle qu'avec la peptone, et nettement plus grand qu'avec le glucose.

Evidemment, les valeurs les plus élevées de  $r$  ont été obtenues chez les animaux qui ont reçu l'alcool par une voie où la diffusion est lente ; la comparaison des animaux ayant reçu l'alcool par une même voie montre que les valeurs élevées de la constante se rencontrent chez les sujets ayant ingéré des protides peu de temps avant, ou en même temps qu'ils recevaient de l'alcool.

On voit donc qu'ayant déterminé chez le Lapin l'alcoolémie à un seul instant  $t$ , on ne peut calculer avec une bonne approximation la quantité d'alcool restant dans l'organisme en utilisant un facteur  $r$  moyen caractéristique de l'espèce. Il faudrait toujours, pour être à l'abri des causes d'erreur, donner l'alcool par voie veineuse, et faire une courbe complète d'évolution des alcoolémies pour avoir un facteur  $r$  valable au moment de l'expérience. On ne pourrait donc pas utiliser plusieurs fois le même animal.

Autant vaut faire chez le Lapin une détermination directe du C. E. O. (1), plus exacte, et laissant plus de liberté dans le choix des conditions expérimentales.

Il faut noter toutefois que nos Lapins n'étaient pas des animaux de race pure ; si cette condition avait été observée, ce que nous ont appris nos recherches sur le Rat permet de penser que la constance de  $r$  eut peut-être été meilleure, toutes choses égales d'ailleurs.

**Rat blanc.** — La valeur de  $r$  a été déterminée directement sur des sujets placés dans des conditions comparables.

Chez des Rats de même race (souche Wistar), on voit d'après le tableau XV (voir les hors texte) que la valeur de  $r$  est sensiblement la même chez les divers individus placés dans les *mêmes conditions nutritives, recevant la même quantité d'alcool par la même voie : le péritoine*.

Il est donc possible dans le cas du Rat blanc de race pure, d'appliquer un facteur  $r$  moyen pour obtenir l'alcool présent dans l'organisme au moment où l'on mesure l'alcoolémie. Mais on ne peut le faire que pour des expériences où les sujets se trouveront placés dans des conditions aussi voisines que possibles de celles où aura été déterminée la constante.

(1) C. E. O. = coefficient d'éthyloxydation en mg. par kg. heure.

### B. Examen de la constante $\beta$ .

$\beta$  est la seconde constante individuelle utilisée par WIDMARK ; elle traduit la vitesse d'oxydation de l'éthanol dans l'organisme. Pour l'auteur, elle est indépendante de la dose, c'est-à-dire que depuis le moment où l'alcoolémie maximale est atteinte jusqu'à celui où elle retourne à sa valeur initiale — 20 mg. par litre —  $\beta$  reste identique. Pour WIDMARK,  $\beta$  est d'autre part constante chez un sujet donné indépendamment des conditions expérimentales. Nous avons examiné la validité de ces affirmations dans le cas du Lapin d'une part, et du Rat blanc d'autre part.

#### a. Constance de $\beta$ chez un individu donné au cours d'une expérience.

Un simple examen des courbes d'alcoolémies obtenues chez le Lapin (figures 11 à 15 pages 107 à 111) et des tableaux correspondants (tableaux VII, XI, principalement XIV et annexes), montre à l'évidence que la pente des courbes varie d'heure en heure chez les animaux ayant reçu l'alcool par des voies diverses. *Les chutes horaires d'alcoolémie ne sont pas constantes chez un animal donné.* Après les injections intraveineuses ou péritonéales, elles sont beaucoup plus grandes dans les deux premières heures que dans les suivantes.

Après ingestion ou injection sous-cutanée, les résultats sont irréguliers, la pente de la courbe étant plus ou moins grande au début selon que la résorption est ou n'est pas terminée. Ici encore les valeurs tendent à s'égaliser après quelques heures. Dans les cas les plus favorables,  $\beta$  varie de  $\pm 8$  p. 100 autour de la moyenne, la variation pouvant atteindre  $\pm 25$  p. 100 chez certains sujets. Après injection intraveineuse ou péritonéale, même dans la période qui suit l'équilibre de diffusion, on voit que  $\beta$  tend à diminuer avec le temps, ce qui traduirait une influence de la dose sur la vitesse d'oxydation ; ceci s'est trouvé confirmé par nos déterminations directes du coefficient d'éthyloxydation (voir page 118).

Nos résultats sont à rapprocher de ceux obtenus en 1924 par un élève de WIDMARK lui-même, OLOW [166]. Dans des recherches sur le Lapin, employant la microtechnique primitive de WIDMARK, moins précise que la nôtre, il obtint une courbe d'évolution des alcoolémies chez cet animal dont la formule s'éloignait d'une droite, sans traduire réellement une proportionnalité de  $\beta$  avec la dose.

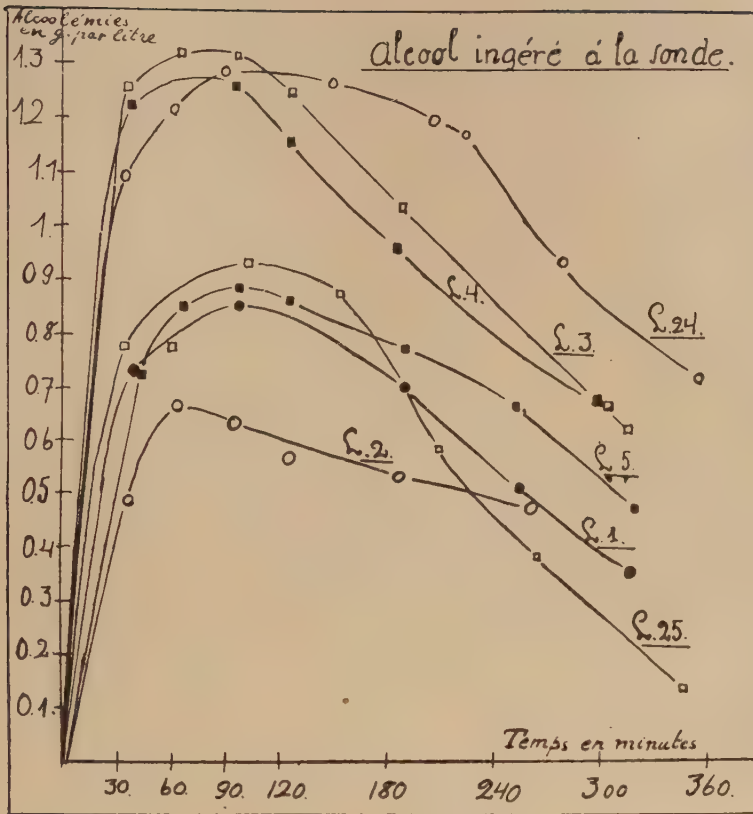


FIGURE 11.

Courbes d'alcoolémies de Lapins ayant reçu 1 g.,5 d'alcool par kg.

- Lapin 1 : Glucose + alcool.
- Lapin 2 : Glycocolle + alcool.
- Lapin 3 : 48 h. jeûne ; alcool + eau.
- Lapin 4 : 48 h. jeûne ; alcool + eau.
- Lapin 5 : Peptone + alcool.
- Lapin 24 : Glucose 2 h. avant alcool.
- Lapin 25 : Peptone 3 h. avant alcool.

(Détails expérimentaux dans le tableau XIV des hors texte et alcoolémies dans les annexes page 102).

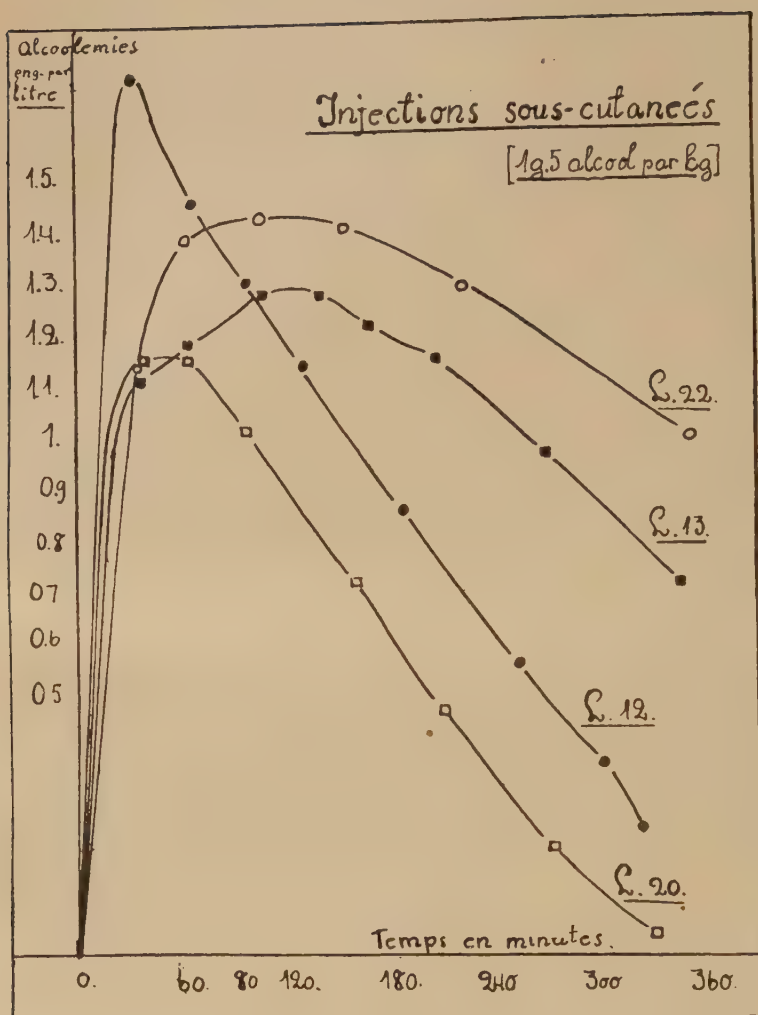


FIGURE 12.

Courbes d'alcoolémies de Lapins ayant reçu 1 g.,5 d'alcool par kg.

Lapin 12 : 48 h. jeûne ; peptone 1 h. avant alcool.

Lapin 20 : 48 h. jeûne ; peptone 3 h. avant alcool.

Lapin 13 : 48 h. glucides ; glucose 1 h. avant alcool.

Lapin 22 : 48 h. jeûne ; eau 1 h. 30 avant alcool.

(Détails expérimentaux dans le tableau XIV des hors texte et alcoolémies dans les annexes page 103).

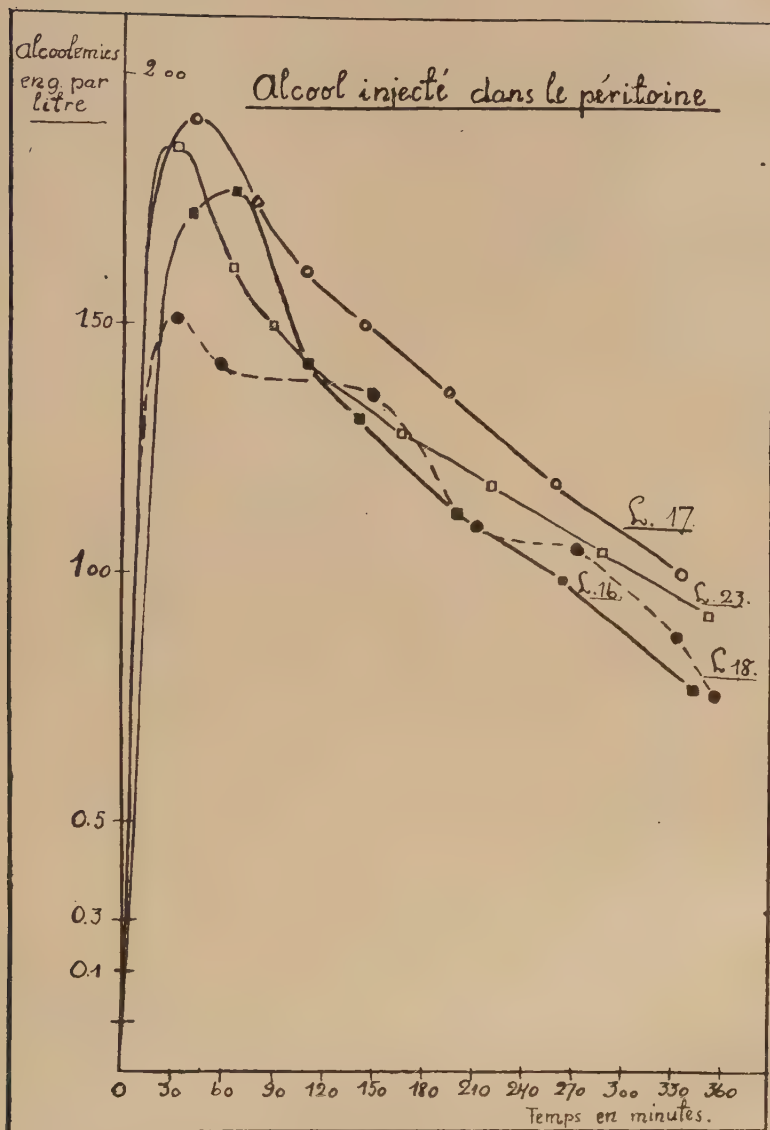


FIGURE 13.

Courbes d'alcoolemies de Lapins ayant reçu 1 g.,5 d'alcool par kg.

Lapin 16 : 48 h. de jeûne ; glucose + alcool.

Lapin 17 : 48 h. de jeûne ; eau + alcool.

Lapin 18 : 48 h. de jeûne ; d-alanine 2 h. avant alcool.

Lapin 23 : 48 h. de glucides ; glucose 2 h. 30 avant alcool.

(Détails expérimentaux dans le tableau XIV des hors texte et alcoolemies dans les annexes page 101).

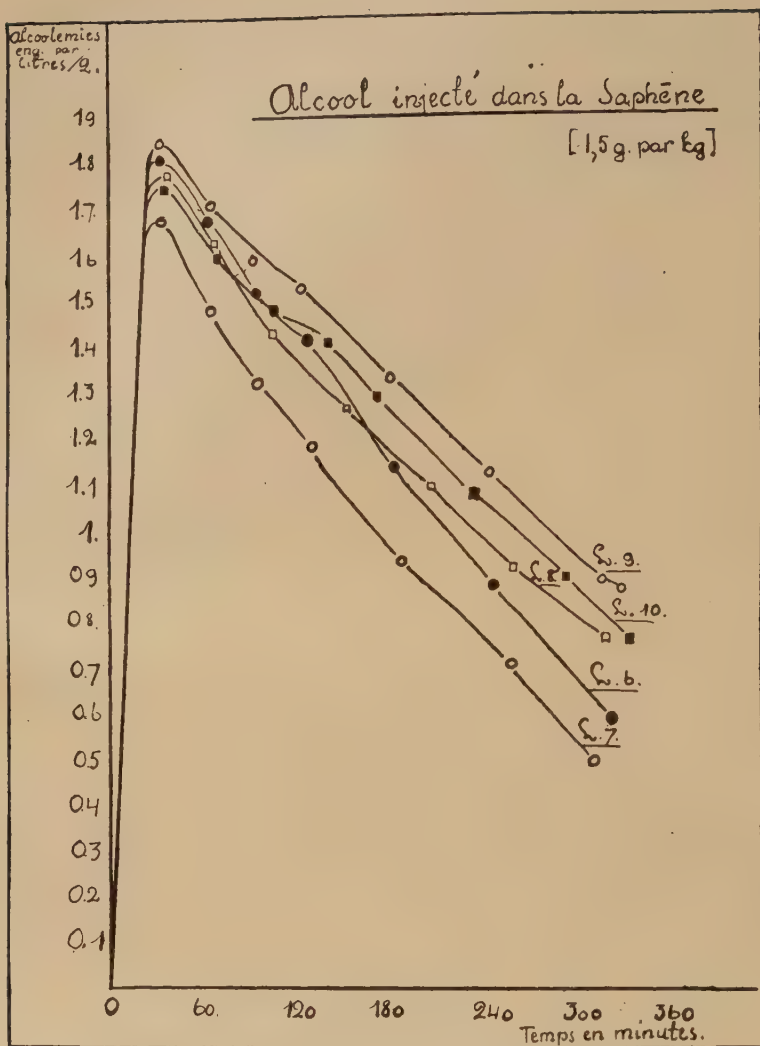


FIGURE 14.

Courbes d'alcoolémies de Lapins ayant reçu 1 g.,5 d'alcool par kg.

Lapin 6 : 48 h. son ; peptone 20 minutes avant alcool.

Lapin 7 : 48 h. son ; peptone 60 minutes avant alcool.

Lapin 8 : 48 h. jeûne ; eau 60 minutes avant alcool.

Lapin 9 : 48 h. jeûne ; eau 30 minutes avant alcool.

Lapin 10 : 48 h. glucides ; glucose 20 minutes avant alcool.

(Détails expérimentaux dans le tableau XIV des hors texte et alcoolémies dans les annexes page 100).

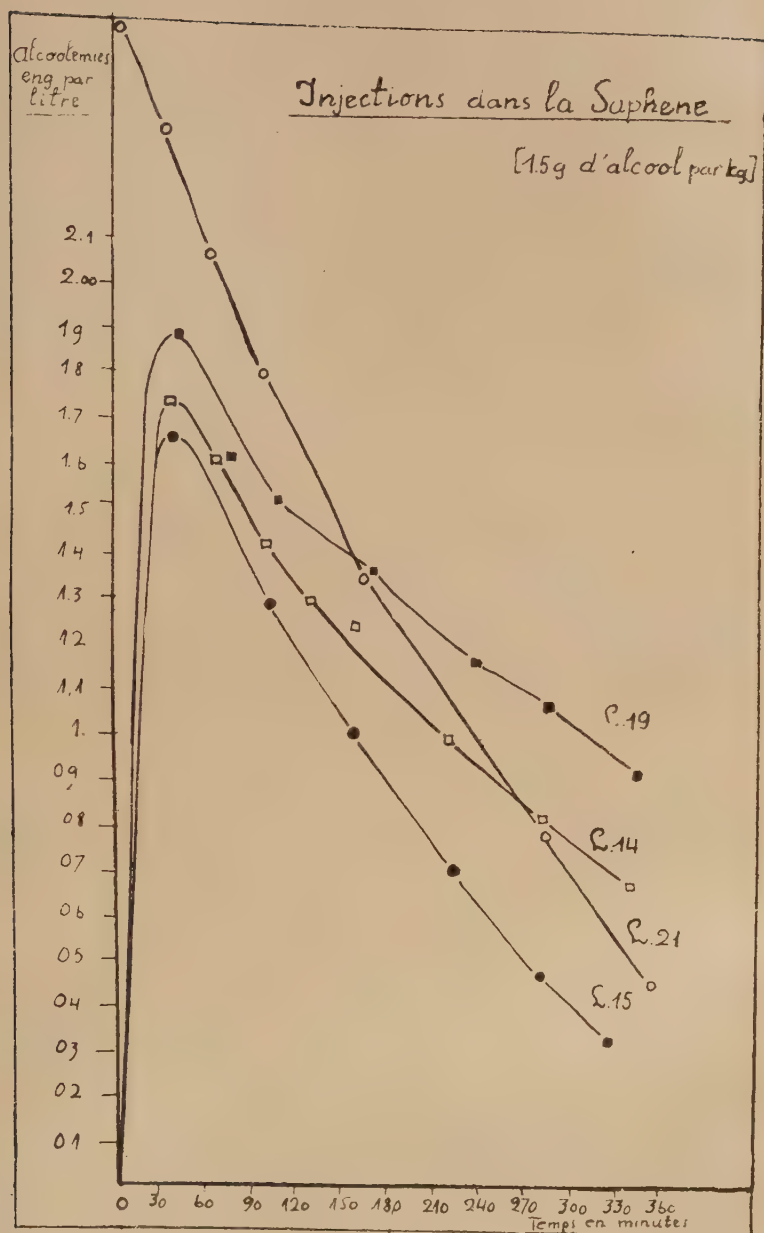


FIGURE 15.

Courbes d'alcoolemies de Lapins ayant reçu 1 g.,5 d'alcool par kg.

Lapin 14 : 48 h. glucides ; glucose 2 h. avant alcool.

Lapin 15 : 24 h. son ; peptone 4 h. avant alcool.

Lapin 19 : 48 h. jeûne ; glyocolle 2 h. avant alcool.

Lapin 21 : 48 h. son ; d-alanine 3 h. avant alcool.

(Détails expérimentaux dans le tableau XIV des hors texte et alcoolemies dans les annexes page 100).

**b. Constance de  $\beta$  d'un individu à l'autre.**

**Lapin.** — Si l'on examine les valeurs moyennes de  $\beta$  obtenues chez des Lapins placés dans des conditions d'alimentation variées recevant la même dose d'alcool par des voies diverses mais l'oxydant durant un même temps, on voit que cette « constante » varie de 0 g.,0018 à 0 g.,0053 par minute (1). Si on considère d'autre part des animaux soumis au même régime mais recevant des quantités variées d'éthanol et l'oxydant pendant des durées inégales, on voit que les écarts restent grands. Il n'y a donc pas une chute d'alcoolémie horaire moyenne, caractéristique de cette espèce qui soit indépendante de toutes conditions expérimentales.

**Rat.** — Etant donnée la constance trouvée pour le facteur de répartition  $r$  de l'alcool dans l'organisme de cette espèce, nous avons fait une série d'expériences pour voir si chez des animaux de même âge, poids et race, toutes les conditions expérimentales étant les mêmes, nutrition, dose d'alcool, durée d'oxydation, on ne trouverait pas à un temps  $t$  toujours le même après l'injection péritonéale, une même concentration dans le sang des *divers individus*. Ceci reviendrait à établir la constance du facteur  $\beta$  chez les divers Rats d'une même souche *pour des conditions identiques*.

Nous avons d'autre part, sur *un même individu*, repris à quelques jours d'intervalle dans les mêmes conditions, déterminé l'alcoolémie un même temps après ingestion de la même dose d'alcool pour voir quelle était la constance de  $\beta$ . Des Rats mâles adultes de la souche Wistar sont nourris 48 h. avant l'expérience avec des glucides ; 24 heures avant l'expérience on les maintient à 26° ; 2 heures avant l'injection d'alcool ils reçoivent du glucose à la pipette (2 cm<sup>3</sup> d'une solution à 40 p. 100) et sont placés à 28°. Ils sont maintenus à cette température durant le temps où ils oxydent l'alcool reçu : soit 1 g.,5 par kilog dans le péritoine (solution à 20 p. 100 dans le Ringer). Au bout d'un temps toujours le même on fait une ponction cardiaque et détermine l'alcoolémie par la microtechnique de LE BRETON, NICLOUX, DONT-CHEFF [106]. Une semaine après on refait les mêmes dosages sur les mêmes animaux. Les résultats de ces expériences figurent dans le tableau XVI. On voit que les variations de l'alcoolémie, un même temps après la même dose, chez un

(1) Sur le tableau XIV figurent seulement les valeurs de  $\beta \times 60 \times r$ . Les valeurs de  $\beta$  se calculent à partir des alcoolémies rapportées dans les annexes du Tableau XIV, pages 100 à 103.

même sujet, sont de 2 p. 100 environ et chez des sujets différents placés dans des conditions identiques de  $\pm 7$  p. 100 autour de la moyenne.

TABLEAU XVI.

*Expériences montrant la constance de  $\beta$  chez le Rat (Wistar).*

(Tous les animaux au régime glucidique ; temp. 28° ; dose 1 g.,5 d'éthanol dans péritoine).

| N°<br>du Rat | Date                  | Durée de l'expérience<br>en minutes | Concentration<br>du sang en alcool<br>en g. par kg. |
|--------------|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| n° 7....     | 10 octobre . . . . .  | 133                                 | 1,025                                               |
|              | 18 octobre . . . . .  | 135                                 | 1,031                                               |
| n° 18....    | 10 octobre . . . . .  | 129                                 | 0,963                                               |
|              | 18 octobre . . . . .  | 123                                 | 0,993                                               |
| n° 19....    | 10 octobre . . . . .  | 127                                 | 1,001                                               |
|              | 18 octobre . . . . .  | 133                                 | 0,98                                                |
| n° 21....    | 10 octobre . . . . .  | 121                                 | 0,891                                               |
|              | 18 octobre . . . . .  | 128                                 | 0,905                                               |
| n° 200...    | 5 novembre . . . . .  | 100                                 | 1,375                                               |
|              | 15 novembre . . . . . | 101                                 | 1,356                                               |
|              | 26 novembre . . . . . | 99                                  | 1,382                                               |
| n° 201...    | 5 novembre . . . . .  | 102                                 | 1,243                                               |
|              | 15 novembre . . . . . | 100                                 | 1,246                                               |
|              | 26 novembre . . . . . | 101                                 | 1,253                                               |
| n° 202...    | 5 novembre . . . . .  | 95                                  | 1,293                                               |
|              | 15 novembre . . . . . | 95                                  | 1,275                                               |
|              | 26 novembre . . . . . | 97                                  | 1,263                                               |
| n° 205...    | 5 novembre . . . . .  | 94                                  | 1,382                                               |
|              | 15 novembre . . . . . | 95                                  | 1,395                                               |
|              | 26 novembre . . . . . | 95                                  | 1,354                                               |

En conclusion ces observations concernant les Rats de la souche du Wistar Institute nous ont conduits à établir une technique permettant de comparer sur *le même individu* l'action d'un facteur physiologique déterminé sur la vitesse de combustion de l'alcool. On procède de la manière suivante : dans les conditions standard — neutralité thermique, régime glucidique, dose 1 g.,5 d'alcool par kg. dans le péritoine — on détermine la valeur de l'alcoolémie 90 à 120 minutes

après l'injection d'éthanol. Le dosage est fait en double sur du sang prélevé par ponction cardiaque. Le chiffre obtenu multiplié par 0,80 (valeur de la constante  $r$  pour ces conditions) donne la teneur de l'animal en alcool. On a donc l'alcool oxydé par différence. On recommence la même détermination 8 ou 10 jours après. On a ainsi le C. E. O. de l'animal pour les conditions standard. Il suffit pour connaître l'action d'un facteur quelconque sur la vitesse d'oxydation de déterminer *directement* le C. E. O. par sacrifice de l'animal étudié, toutes choses égales d'ailleurs, à l'action près du facteur nouveau mis en jeu.

## II. COMPARAISON DES VALEURS DU COEFFICIENT D'ÉTHYLOXYDATION OBTENUES CHEZ LE LAPIN PAR LE PROCÉDÉ DIRECT ET PAR LA MÉTHODE DE WIDMARK.

Il est maintenant intéressant de confronter les valeurs du C. E. O. (quantités d'alcool en mg. brûlées par kg.-heure) évaluées directement par sacrifice de l'animal ou calculées selon WIDMARK à partir d'une courbe complète d'évolution des alcoolémies. Les expériences faites sur le Lapin et citées plus haut au sujet de la constance de  $r$  et de  $\beta$  sont celles qui nous ont servi à faire la comparaison des 2 techniques. Les résultats figurent dans les colonnes 5, 6, 7 du tableau XIV.

Pour les calculs à partir des courbes d'alcoolémies nous avons évidemment appliqué le procédé de WIDMARK qui considère qu'après ingestion, l'équilibre de diffusion est atteint au moment où l'alcoolémie maximale est réalisée ; dans le cas de l'injection intraveineuse ou péritonéale, nous n'avons pris en considération la valeur observée vers la 35<sup>e</sup> minute que si la chute des 30 minutes suivantes n'étant pas anormalement grande, l'utilisation pour le calcul de cette première alcoolémie ne faussait pas la moyenne. En cas contraire la première donnée utilisée était celle de la 60<sup>e</sup> minute environ. Immédiatement après la dernière prise de sang, l'animal était tué, dépouillé, broyé sous acide picrique, et l'alcool dosé dans le distillat, ce qui donnait directement la valeur du C. E. O. La constante  $\beta$  était calculée par la méthode des moyens carrés, ainsi que la valeur de  $C_0$ . Connaissant la quantité d'éthanol donnée et le poids de l'animal, on calculait le facteur  $r$  à partir de  $C_0$ . Le coefficient d'éthyloxydation calculé était :

$$\text{C. E. O.} = \beta \times r \times 60.$$

Voici à titre d'exemple un de nos protocoles expérimentaux. On trouvera les données numériques qui ont servi à établir les courbes des figures 11 à 15 ainsi qu'à calculer les C. E. O. du tableau XIV dans les annexes de ce tableau (pages 100 à 103).

**Exemple de Calcul pour déterminer :  $\beta$ ,  $r$ , et le C. E. O. selon Widmark.**

*Lapin n° 9.* — 48 heures de jeûne ; Reçoit à la sonde dans l'estomac 35 cc. d'eau à 9 h. 35 ; à 10 h. 07 injection dans la saphène de 4 g.,4 d'alcool en solution à 20 p. 100 dans le RINGER.

Poids de l'animal : 2.910 g.

| A = 4 g.,4                                                                  | t (en min.)                                                                    | c (g. par litre)    | c $\times$ t            | n = 8 |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|-------|
|                                                                             | 33                                                                             | 1,841               | 60,753                  |       |
|                                                                             | 63                                                                             | 1,693               | 106,659                 |       |
|                                                                             | 93                                                                             | 1,585               | 147,451                 |       |
|                                                                             | 123                                                                            | 1,514               | 186,222                 |       |
|                                                                             | 183                                                                            | 1,327               | 242,841                 |       |
|                                                                             | 241                                                                            | 1,128               | 271,848                 |       |
|                                                                             | 316                                                                            | 0,880               | 278,080                 |       |
|                                                                             | 323                                                                            | 0,860               | 277,780                 |       |
|                                                                             | $\Sigma t = 1375$                                                              | $\Sigma c = 10,828$ | $\Sigma c.t = 1571,634$ |       |
| $(\Sigma t)^2 = 1.890,625$ $n \Sigma c.t = 1.571,634 \times 8 = 12.573,072$ |                                                                                |                     |                         |       |
| $n \Sigma t^2 = 324,591 \times 8 = 2.596,728$                               |                                                                                |                     |                         |       |
| $\Sigma t^2 = 1,089$                                                        | $Co = \frac{1375 \times 1571,634 - 10,828 \times 324591}{1870625 - 2596728} =$ |                     |                         |       |
| 3,969                                                                       |                                                                                |                     |                         |       |
| 8,649                                                                       |                                                                                |                     |                         |       |
| 15,129                                                                      | $\beta = \frac{1375 \times 10,828 - 12573,072}{1890625 - 2596728} =$           |                     |                         |       |
| 33,489                                                                      |                                                                                |                     |                         |       |
| 58,081                                                                      |                                                                                |                     |                         |       |
| 99,856                                                                      | $r = \frac{4,400}{2,91 \times 1,917} = 0,788 ; \beta.60 =$                     |                     |                         |       |
| 104,329                                                                     |                                                                                |                     |                         |       |
| 324,591                                                                     |                                                                                |                     |                         |       |
|                                                                             | Coefficient d'éthyloxydation                                                   |                     |                         |       |
|                                                                             | { Calculé = $\beta.60 \times r = 155,03$                                       |                     |                         |       |
|                                                                             | { Trouvé directement = 145                                                     |                     |                         |       |

L'examen des colonnes 5, 6 et 7 du tableau XIV, montre :

1° Que chez les animaux ayant reçu l'alcool par voie intra-veineuse, la concordance entre les valeurs calculées et expérimentales du C. E. O. est satisfaisante, encore que l'erreur atteigne 9, 10 et 13 p. 100 dans 3 expériences sur 9 ;

2° Que les écarts entre les chiffres deviennent inacceptables dans le cas des injections intrapéritonéales, et surtout des ingestions. Même en se bornant aux alcoolémies déterminées à partir de la 60<sup>e</sup> minute, dans le premier cas, de la 90<sup>e</sup>

à la 102<sup>e</sup> minute dans le second, on a des écarts importants entre les valeurs calculées ou obtenues directement. Pour nous, l'origine de cette divergence tient au fait que les chutes d'alcoolémie traduisent ici un complexe : diffusion + oxydation. Les valeurs calculées sont entachées d'une erreur en moins ou en plus, selon que la diffusion du lieu d'administration vers le sang est plus grande ou plus petite que celle du sang vers les tissus, fait qui confirme nos recherches sur la diffusion (Chapitre I).

La conclusion de nos expériences est que le seul procédé qui donne des résultats sûrs et valables dans tous les cas est la technique de détermination directe du C. E. O. par le procédé de NICLOUX. On ne saurait cependant méconnaître les grands progrès que les ingénieuses et multiples expériences de WIDMARK et de ses élèves ont fait faire à l'étude médicolégale de l'alcoolisme chez l'Homme. Chez ce dernier évidemment le seul test utilisable pour évaluer l'oxydation de l'alcool dans l'organisme est la détermination des alcoolémies. Mais s'il s'agit de dégager l'influence sur la vitesse d'oxydation de l'éthanol, soit de sa concentration, soit du travail musculaire l'évolution d'une courbe d'alcoolémie et les calculs de WIDMARK peuvent conduire à des interprétations erronées. Dans ces cas il serait souhaitable que l'alcool fut toujours donné — s'il est ingéré — à des sujets à jeun et que l'alcoolémie servit uniquement à établir l'instant où la totalité de l'alcool est oxydée. On aurait ainsi chez un individu le temps nécessaire à la combustion d'une certaine quantité d'alcool, et l'on pourrait suivre les variations de cette donnée sous l'influence de facteurs différents. C'est ce type de technique que nous avons commencé à employer en pathologie humaine pour l'exploration de la fonction hépatique.

---

## CHAPITRE IV.

---

### **Recherches personnelles concernant l'influence de la concentration en alcool réalisée au niveau des tissus sur sa vitesse d'oxydation in vivo.**

---

Nous sommes maintenant en mesure d'aborder ce problème. Nous connaissons en effet :

1° Les conditions où nous devons nous placer pour assurer une diffusion rapide de l'éthanol injecté afin que la dose administrée soit représentative de la concentration réalisée dans les tissus.

2° La méthode à employer pour la détermination de l'alcool oxydé : la méthode directe nous donnera toutes garanties. Notre étude critique nous a permis de comprendre l'origine des divergences existant entre les courbes d'alcoolémie tracées par les divers auteurs, ou par un même auteur dans des conditions expérimentales différentes.

Les meilleures études, celles de MELLANBY et de WIDMARK renferment des contradictions, et tout en orientant très bien la question ne la résolvent pas. Les travaux de ces auteurs, ainsi que nos recherches préliminaires faites dans le but d'étudier la diffusion, nous avaient déjà conduits à rejeter les conclusions de HAGGARD et GREENBERG affirmant, comme on l'a vu, que l'éthanol brûle avec une vitesse proportionnelle à sa concentration dans des limites très étendues, allant de 0 g.,4 à 4 g.,5 par kilog. En abordant expérimentalement l'étude de ce problème, nous étions cependant loin d'être convaincus que l'oxydation de l'éthanol se fait dans l'organisme conformément à la loi des réactions d'ordre zéro.

### *Expériences.*

Nous avons institué une série de recherches sur différentes espèces. Nous avons toujours utilisé les injections intraveineuses ou intrapéritonéales. La durée de chaque expérience

ce a toujours été assez longue pour que le temps nécessaire à la réalisation de l'équilibre de diffusion n'en représente qu'une fraction peu importante. Les animaux comparés pour l'étude de l'action des différentes doses étaient aussi semblables que possible et placés dans des conditions physiologiques identiques. A la fin de l'expérience, une prise de sang donnait la valeur de l'alcoolémie et l'animal était sacrifié pour permettre la détermination du C. E. O. Avec les Rats « Wistar » nous avons déterminé chez le *même individu* l'influence sur la vitesse d'oxydation de deux doses différentes, en procédant comme il a été dit ci-dessus page 112. Les résultats d'une partie de nos expériences figurent dans les tableaux XVII et XVII bis.

| TABLEAU XVII                                                             |                                    |                                 |                                       |                                                               |                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------|-----|
| INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN ALCOOL REALISEE DANS L'ORGANISME SUR LA |                                    |                                 |                                       |                                                               |                    |     |
| VITESSE D'OXYDATION                                                      |                                    |                                 |                                       |                                                               |                    |     |
| Esèce animale<br>& régime                                                | Voie d'introduction<br>de l'alcool | Dose injectée<br>par kg (en g.) | Durée de l'expérience<br>(en minutes) | Coefficient<br>d'éthyl-oxyda-<br>tion (en mgr.<br>par kg.-h.) |                    |     |
| SOURIS                                                                   | Glucose;<br>souche A               | Péritoine .....                 | 2.5                                   | 61                                                            | 505                |     |
|                                                                          |                                    | Péritoine .....                 | 2.01                                  | 63                                                            | 490                |     |
|                                                                          |                                    | Péritoine .....                 | 1.52                                  | 60                                                            | 518                |     |
|                                                                          |                                    | Péritoine .....                 | 1.03                                  | 60                                                            | 515                |     |
|                                                                          |                                    | Péritoine .....                 | 0.51                                  | 50                                                            | 472                |     |
|                                                                          | Jeûne;<br>souche B.                | Péritoine .....                 | 2.52                                  | 65                                                            | 750                |     |
|                                                                          |                                    | Péritoine .....                 | 0.48                                  | 35                                                            | 723                |     |
|                                                                          | RATS                               | Veine dorsale du<br>pénis       | 2.13                                  | 83                                                            | 379                |     |
|                                                                          |                                    |                                 | 1.95                                  | 79                                                            | 307                |     |
|                                                                          |                                    | Veine dorsale du<br>pénis       | 0.57                                  | 85                                                            | 318                |     |
| Péritoine .....                                                          |                                    |                                 | 2.03                                  | 76                                                            | 311                |     |
| Péritoine .....                                                          |                                    | 0.61                            | 81                                    | 359                                                           |                    |     |
| Péritoine .....                                                          |                                    | 0.54                            | 74                                    | 372                                                           |                    |     |
| Jugulaire                                                                |                                    | 2.00                            | 85                                    | 381                                                           |                    |     |
|                                                                          |                                    | 1.43                            | 85                                    | 353                                                           |                    |     |
|                                                                          |                                    | 0.55                            | 80                                    | 341                                                           |                    |     |
|                                                                          |                                    | 0.37                            | 52                                    | 361                                                           |                    |     |
| COBAYES                                                                  |                                    | Glucose.                        | Péritoine .....                       | 2.5                                                           | 99                 | 297 |
|                                                                          |                                    |                                 | Péritoine .....                       | 2.53                                                          | 90                 | 276 |
|                                                                          |                                    |                                 | Péritoine .....                       | 0.5                                                           | 90                 | 166 |
|                                                                          | Péritoine .....                    |                                 | 0.5                                   | 94                                                            | 207                |     |
|                                                                          | COQ (Leghorn<br>blanc)<br>Glucose  |                                 | Péritoine .....                       | 2.67                                                          | 300 <sup>(*)</sup> | 300 |
| Péritoine .....                                                          |                                    | 2.52                            | 65                                    | 376                                                           |                    |     |
| Péritoine .....                                                          |                                    | 1.51                            | 106                                   | 306                                                           |                    |     |
| Péritoine .....                                                          |                                    | 0.50                            | 60                                    | 215                                                           |                    |     |
| LAPIN                                                                    |                                    | Glucose                         | Saphène .....                         | 1.50                                                          | 112                | 222 |
|                                                                          | Saphène .....                      |                                 | 1.49                                  | 150                                                           | 233                |     |
|                                                                          | Saphène .....                      |                                 | 0.51                                  | 143                                                           | 103                |     |
|                                                                          | Saphène .....                      |                                 | 0.50                                  | 136                                                           | 105                |     |
|                                                                          | Saphène .....                      |                                 | 1.50                                  | 121                                                           | 325                |     |
|                                                                          | d-alanine                          | Saphène .....                   | 0.50                                  | 106                                                           | 195                |     |
|                                                                          |                                    | Péritoine .....                 | 1.9                                   | 60                                                            | 320                |     |
|                                                                          | Jeûne                              | Péritoine .....                 | 1.50                                  | 173                                                           | 265                |     |
|                                                                          |                                    | Péritoine .....                 | 1.51                                  | 353                                                           | 121                |     |

(\*) Une augmentation de la durée équivaut évidemment à une diminution de la dose

(\*) Une augmentation de la durée équivaut évidemment à une diminution de la dose.

| <p style="text-align: center;"><u>T A B L E A U   X V I I   B i s</u></p> <p style="text-align: center;">INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN ALCOOL REALISEE DANS L'ORGANISME SUR LA</p> <p style="text-align: center;">VITESSE D'OXYDATION CHEZ LE <u>RAT BLANC</u></p> <p style="text-align: center;">(Mâles, souche WISTAR)</p> |           |                             |                  |                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------|------------------|-----------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;">(Expériences faites sur un même individu pour différentes doses)<br/>(Injections <u>intrapéritonéales</u>)</p>                                                                                                                                                                                   |           |                             |                  |                                                     |
| Numéro du rat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Date      | Dose d'alcool en g. par kg. | Durée en minutes | C.E.O.                                              |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4. X. 34  | 1.45                        | 122              | <u>280</u> Calculé avec $r = 0.80$                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 13. X. 34 | 1.45                        | 117              | <u>274</u> idem                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 30. X. 34 | 0.44                        | 93               | <u>254</u> Déterm <sup>on</sup> directe; $r = 0.70$ |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4. X. 34  | 1.45                        | 125              | <u>305</u> Calculé avec $r = 0.80$                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 13. X. 34 | 0.52                        | 91               | <u>314</u> " " $r = 0.74$                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 30. X. 34 | 0.50                        | 92               | <u>290</u> Déterm <sup>on</sup> directe; $r = 0.75$ |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4. X. 34  | 1.44                        | 125              | <u>300</u> Calculé avec $r = 0.80$                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 13. X. 34 | 0.49                        | 83               | <u>279</u> " " $r = 0.69$                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 30. X. 34 | 0.50                        | 92               | <u>290</u> Déterm <sup>on</sup> directe; $r = 0.69$ |

On voit que les animaux homéothermes étudiés se classent en deux catégories : ceux qui, comme la *Souris* ou le *Rat*, oxydent l'alcool avec une vitesse sensiblement constante pour des concentrations en alcool variant de 0,5 à 2 g.,5 par kg. (1) et ceux qui, comme le *Cobaye*, et surtout le *Coq*, le *Lapin*, brûlent d'autant plus vite ce composé que la quantité administrée est plus grande ou la durée de l'expérience plus courte. Chez ces derniers la vitesse d'oxydation est fonction de la concentration en éthanol, mais augmente moins vite qu'elle. Si l'alcoolémie passe de 1 à 5, le C. E. O. passe de 1 à 2. La dose toxique, voisine de 2 g.,5 par kg., au-delà de laquelle la vitesse d'oxydation diminue, varie avec l'âge et l'espèce. Quelle interprétation donner de ces faits ?

Dans le premier cas (*Rat-Souris*) la réaction d'oxydation de l'éthanol *in vivo* se comporte bien dans les limites de con-

(1) Il est pratiquement impossible de descendre au-dessous de 0,5 p. 1000 ; la durée employée pour l'oxydation devient petite et celle de la diffusion relativement très grande, ce qui entraîne une erreur en moins.

centration étudiées comme une réaction d'ordre zéro (*Arrhenius*) ce qui revient probablement à dire que la concentration ne joue que dans une zone étroite, et pour des valeurs inférieures à celles qu'il nous est possible d'étudier. On peut s'expliquer facilement cette indépendance entre la vitesse et la concentration. La déshydrogénation de l'alcool suppose réalisé dans la cellule, nous le verrons, un système fermentaire complexe : l'alcooldéhydrase, un coferment (la cozymase), le flavine-enzyme qui agit comme transporteur d'hydrogène, le donateur étant l'alcool et l'accepteur l'oxygène. La réaction se passe dans un milieu hétérogène — la cellule — et nécessite en premier lieu l'union du donateur avec le système enzymatique. Cette union, adsorption sur une surface active, se ferait avec une vitesse très grande par rapport à celle de la réaction chimique de déshydrogénation, comme le rend vraisemblable la grande affinité de l'alcool pour sa déshydrase, révélée par les recherches modernes sur la fermentation acétique (voir quatrième partie). Quand on introduit l'alcool dans le sang d'un animal « insensible à la dose », on obtient, les conditions étant favorables à une diffusion rapide, une saturation immédiate de l'enzyme, et, *dès que l'alcool est en quantité suffisante pour saturer la totalité de l'alcooldéhydrase présente, on a d'emblée la vitesse maximale d'oxydation* ; une augmentation de concentration ne changera plus cette vitesse tant qu'on n'atteindra pas les doses toxiques pour l'organisme, qui l'abaissent.

Peut-on expliquer l'influence de la concentration chez les espèces « sensibles à la dose » où le système enzymatique oxydant l'alcool est *à priori* le même ? On peut faire appel au rôle de plusieurs facteurs. Les animaux de ce groupe, étant de tailles plus grandes, ont un métabolisme moins intense, leur vitesse circulatoire est moindre, le nombre de leurs capillaires plus restreint, etc... La diffusion de l'alcool au niveau des cellules est inévitablement moins rapide et peut jouer pour les petites doses ; peut-être un facteur de perméabilité intervient-il aussi. Une circulation moins active peut d'autre part restreindre l'apport à tous les tissus, à partir d'un lieu de formation, de l'un des constituants du système, le coenzyme par exemple. Cette hypothèse est appuyée par nos études *in vitro* qui nous ont montré que, seul le foie contient en quantité suffisante tous les constituants du système enzymatique.

On peut invoquer enfin une affinité variable du complexe fermentaire pour l'alcool, d'une espèce à l'autre, relevant le niveau de la concentration optimale. Cette différence d'affinité pourrait être due à une concurrence entre l'éthanol et certains métabolites à la surface de l'enzyme. Nos recherches en cours sur l'oxydation *in vitro* de l'alcool par les coupes de tissus, nous permettrons, pensons-nous, de préciser les facteurs déterminants de cette différence entre les espèces homéothermes.

Nous pouvons maintenant aborder avec sécurité l'étude des problèmes physiologiques qui nous intéressent.

---

## TROISIÈME PARTIE.

---

### Signification physiologique de l'oxydation de l'alcool dans l'Organisme.

---

#### CHAPITRE PREMIER.

---

#### L'alcool n'a pas d'action dynamique spécifique.

---

##### 1° Historique.

L'alcool éthylique est oxydé par les êtres vivants. C'est là un fait dont la réalité est aujourd'hui incontestable, mais l'accord est loin d'être fait sur la signification physiologique de cette oxydation ; les contradictions les plus profondes règnent entre les résultats des expérimentateurs qui ont abordé ce problème.

Etudier la signification physiologique de la combustion de l'alcool revient à rechercher à quelles fins est utilisée son énergie potentielle (7,1 Calories par gramme). Pour quelques physiologistes (TERROINE et BONNET [192] cette énergie ne peut qu'être dégradée en chaleur, utilisable aux fins du maintien de l'homéothermie dans la « marge de la thermogénèse » de L. LAPICQUE. On peut donc la recueillir intégralement, et on la recueille en effet, selon eux, sous forme d'extrachaleur chez un sujet placé dans les conditions du métabolisme de base. En conséquence, la réaction d'oxydation de l'alcool est « insubstituable » à l'une quelconque des

réactions qui s'accomplissent au niveau du métabolisme de base ; l'alcool devient alors un pur *thermogène* dont l'action dynamique spécifique est de 100 p. 100.

Pour la majorité des physiologistes, l'alcool est un composé énergétique utilisable pour des fins diverses, il peut se substituer aux divers aliments ; il manifeste ou non suivant les auteurs une Action dynamique spécifique faible atteignant à peine 30 p. 100 des calories que libère sa combustion.

Que l'alcool puisse se substituer aux espèces alimentaires dans un grand nombre d'opérations métaboliques, n'entraîne point qu'il soit oxydé au cours de la contraction musculaire, et les physiologistes sont, on le sait, d'avis très opposés quant à cet aspect du problème de l'utilisation de l'éthanol.

On comprend ces divisions ; les expériences instituées pour trancher soit la valeur de l'A. D. S. de l'éthanol, soit son utilisation au cours du travail, ont rarement été exécutées dans des conditions susceptibles d'entraîner la conviction ; c'est ce qui nous a déterminé à reprendre ces problèmes avec des techniques adaptées et précises. Nous pensons dans les expériences qui constituent la troisième partie de notre travail, n'avoir pas fait que clore un débat maintes fois rouvert, il nous semble que nos résultats ont un intérêt bioénergétique général dépassant celui qui s'attache à la question de l'oxydation de l'alcool par les êtres vivants. Cet intérêt nous avons tenté de le dégager dans les discussions théoriques qui terminent ces recherches.

L'étude de l'éthanol constitue, en tant que problème de physiologie de la nutrition, un « cas privilégié ». L'alcool est en effet le seul corps actuellement connu, qui, introduit dans l'organisme, y soit oxydé en quantités importantes, et dont on puisse suivre à la fois l'action sur les échanges, et la part qu'il y prend quantitativement dans les divers états physiologiques. Expliquons-nous : ayant placé un animal dans les conditions du métabolisme de base, on peut déterminer l'action de l'éthanol ingéré sur la grandeur de la calorification, puis le sacrifiant à un moment quelconque de l'expérience, connaître par un *dosage direct* la quantité d'éthanol restant, donc le pourcentage des échanges couvert par les calories correspondant à l'alcool oxydé. Impossible dans le cas des glucides, un tel calcul serait très approximatif après ingestion de protides, car les procédés mis en œuvre seraient très indirects. L'alcool a l'avantage de n'exister normalement dans

l'organisme qu'en quantités négligeables, faciles à évaluer ; son dosage est précis ; enfin donné à doses modérées dans les expériences extemporanées on admet qu'il ne concourt pas à la formation de réserves.

La première question que nous avions à trancher était celle de l'existence illusoire ou réelle d'une A. D. S. de l'éthanol. Un examen critique des données accumulées à ce jour permet d'affirmer qu'elle n'était pas définitivement résolue au moment où nous l'avons abordée ; elle avait reçu les solutions les plus contradictoires. Il est inutile d'en donner un historique complet qu'on trouvera dans l'exposé d'ensemble de ROSEMAN [175] complété pour les travaux plus récents par l'article de TERROINE et BONNET [192]. Nous ferons état de quelques publications anciennes comportant de bonnes données expérimentales, et de résultats postérieurs à ceux mentionnés dans les deux revues citées plus haut quand ils nous paraîtront devoir être retenus.

Nous ne nous étendrons pas ici sur ce qu'on appelle « Action dynamique spécifique » selon RÜBNER, cette notion étant classique, encore que son contenu et sa signification bioénergétique soient loin d'être dégagés (1). Nous la définirons simplement dans le cas qui nous occupe : « Calories d'extra-chaleur produites au-dessus du métabolisme de base pour 100 Calories libérées par oxydation de l'alcool introduit dans l'organisme ».

On a souvent écrit que l'éthanol n'avait pas d'A. D. S. en se basant sur la démonstration qui en aurait été apportée en 1901 par les expériences calorimétriques d'ATWATER et BENEDICT [7]. TERROINE et BONNET étaient fondés à restreindre la portée de cette démonstration, puisque nous pouvons affirmer que les sujets étudiés n'étaient pas dans les conditions du métabolisme de base, requises pour qu'une A. D. S. se manifeste et puisse être mesurée correctement là où elle existe. Rappelons d'ailleurs qu'en 1901 le contenu de la notion de métabolisme de base n'était pas parfaitement dégagé, cette appellation n'existait pas encore. Les sujets — hommes — n'étaient pas à jeun, ni au repos complet. Se livrant à l'activité restreinte permise par les dimensions de la chambre calorimétrique, ils recevaient une ration journalière d'entretien de 2.300 calories, dépassant de beaucoup, comme on

(1) AUBEL et SCHAEFFER. — L'action dynamique spécifique. *Annales de Physiol et de Phys. Biol.*, 1932, **8**, 262-329.

le voit, les 1.600 à 1.800 Calories du métabolisme de base. ATWATER et BENEDICT virent qu'en remplaçant 500 Calories de cette ration par une quantité isodynamie d'alcool (72 g. donnés en plusieurs fractions au cours de la journée), cette substitution n'entraînait ni gain, ni perte de carbone ou d'azote, et que la calorification totale restait inchangée. L'A. D. S. de l'alcool donné à doses réfractées pouvait être masquée en partie. Par ailleurs, la température de la chambre calorimétrique, où les sujets restaient vêtus, ne devait pas être très éloignée de celle réalisée aujourd'hui dans les salles où l'on mesure le métabolisme de base chez l'Homme. Peu en faveur de l'existence d'une très forte A. D. S. de l'alcool, les expériences d'ATWATER et BENEDICT ne furent pas spécialement instituées pour résoudre le problème que nous posons, et ne le résolurent pas en fait.

Pour TERROINE et BONNET l'Action dynamique spécifique est égale à la valeur calorifique elle-même dans le cas de l'alcool (7,08 Calories par gramme). Elle est donc de 100 p. 100, et si elle a pu échapper aux expérimentateurs qui les ont précédés, c'est qu'ils n'opéraient pas à la neutralité thermique. Recevable pour quelques expériences anciennes, l'objection ne saurait valoir pour toutes, notamment en ce qui concerne l'Homme. Même l'hiver, les physiologistes ne travaillent guère dans des laboratoires où la température est inférieure à 18°, et comme les sujets étudiés y restent vêtus, ils « portent avec eux » leur neutralité thermique. La température de la couche d'air sous-vestiale immobilisée entre la peau et la chemise est chez l'Homme de 27° en moyenne (MAUREL). Ceci explique pourquoi les résultats d'anciennes expériences faites sur des *hommes à jeun* sont encore utilisables aujourd'hui là où les techniques de mesure étaient bonnes par ailleurs.

L'absence d'A. D. S. de l'alcool ressortait, à notre avis, des travaux publiés par GEPPERT [52] en 1887, dont les résultats furent malheureusement neutralisés dans l'esprit d'excellents physiologistes tels que ZUNTZ par les mauvaises expériences de WOLFERS [227]. GEPPERT opérait sur l'Homme vêtu, à la température du laboratoire, comme nous le faisons aujourd'hui pour mesurer le métabolisme de base. Là où ses expériences sont faites 8 heures après le dernier repas, les calorifications trouvées ne sont pas très différentes des valeurs corectes de métabolisme basal aujourd'hui admises. En de-

hors des cas où les doses d'alcool ingérées furent assez fortes pour donner l'ivresse avec agitation, *aucune variation de grandeur des échanges respiratoires n'est manifeste* au cours de l'utilisation de ce potentiel énergétique par l'organisme. Nous verrons plus loin les intéressants calculs faits en 1910 par ROSEMAN [175] à partir des résultats numériques de GEPPERT.

Les expériences publiées en 1913 par DÜRIG de Vienne avec ses élèves TÖGEL et BREZINA [193] échappent aussi à la critique de TERROINE et BONNET. Elles furent faites avec l'excellente technique de ZUNTZ et GEPPERT sur des sujets qui se trouvaient en fait dans les conditions du métabolisme de base. *Elles ne révèlent aucune A. D. S. de l'alcool, si faible soit-elle.*

Dans un mémoire publié en 1917, HIGGINS [72-73] travaillant également sur l'Homme placé dans les conditions standard ne voit l'alcool donner une A. D. S. que dans un cinquième des cas étudiés ; encore *ne dépasse-t-elle jamais 5 à 7 p. 100* (ce qui s'explique d'après nous par de simples erreurs expérimentales).

Négligeant les expériences — insuffisante à notre sens du point de vue technique — publiées en 1925 par LAUFBERGER [101] et qui ne révélèrent pas trace d'A. D. S. de l'alcool chez le Lapin, nous arrivons aux travaux publiés en 1927 par BORNSTEIN et LOEWY [21]. La technique est celle de ZUNTZ-GEPPERT ; les auteurs expérimentèrent sur eux-mêmes et deux de leurs collaborateurs dans les conditions du métabolisme de base (13 heures de jeûne ; repos musculaire complet, etc.). BORNSTEIN et LOEWY font en passant une juste critique des expériences de SIMONSON [184] qui prétend avoir trouvé chez certains sujets ingérant 2 à 4 g. d'alcool des A. D. S. de 5 à 10 p. 100. Ils décrivent ensuite leurs propres recherches portant sur l'action de l'alcool seul, des sucres seuls (lévulose, saccharose) et de la combinaison de ces deux types de potentiel sur les échanges. Leurs conclusions sont formelles : *l'alcool n'a pas d'action dynamique spécifique*. Ingré en même temps que le saccharose donné à doses réfractées — qui n'a pas d'A. D. S. dans ces conditions — l'éthanol pourrait parfois donner par suite d'une inexplicable « *Potenzierung* » une extra-chaueur qui serait en moyenne

(1) L'alcool est donné par *voie intraveineuse* à des Lapins *trachéotomisés*. L'auteur lui-même note l'extrême agitation des animaux.

de 3 p. 100 des calories ingérées, et atteindrait exceptionnellement 6 p. 100. Pour les auteurs, cette action est inexplicable « wie manche andere Analogen Erfahrungen auf dem Gebiete der S. D. W. der Nahrungs Stoffe ».

Comme nous l'avons vu, TERROINE et BONNET [192] en 1929 ont considéré comme non démonstratifs tous les résultats obtenus avant eux ; nous avons dit pourquoi. Ils ont repris l'étude du problème sur l'Homme et les animaux. Leur mémoire comporte : 2 expériences faites sur l'Homme avec la technique de TISSOT (spiromètre) le dosage des gaz étant pratiqué avec l'ancien appareil de LAULANIE ; deux expériences faites sur le Lapin et 6 sur le Pigeon (méthode pondérale de HALDANE). Les auteurs arrivent à la conclusion suivante : *dans toutes les expériences faites à la neutralité thermique, l'action dynamique spécifique de l'alcool est de 100 p. 100 des calories de l'alcool oxydé dans l'organisme*. Les valeurs numériques rapportées sont d'une cohésion impressionnante ; si leur exactitude se confirmait, elle comporterait des conséquences théoriques importantes que les auteurs ont développées. Nous y reviendrons.

Postérieurement au mémoire de TERROINE et BONNET, UGO LOMBROSO et son élève SUNZERI [123-124] ont repris la question en 1931. Les expériences ont porté sur le Pigeon et le Cobaye (méthode pondérale de HALDANE). Pour eux, l'alcool n'a pas d'A. D. S. chez le Cobaye ; la production d'extrachaleur est irrégulière chez le Pigeon : tantôt l'éthanol abaisse les échanges, tantôt il provoque une excitation qui les augmente, mais dans aucun cas ils n'ont trouvé d'A. D. S. égale à 100 p. 100. Ces résultats s'expliquent pour le Pigeon si l'on remarque que LOMBROSO et SUNZERI pas plus que TERROINE et BONNET, n'ont tenu compte de l'existence du rythme nycthémeral qui entraîne normalement des variations de calorification atteignant jusqu'à 15 p. 100 chez certains sujets, suivant les heures auxquelles sont faites les expériences (Ch. KAYSER [87]). D'autres critiques pourraient d'ailleurs être faites à leur technique, mais nous ne nous y arrêterons pas.

En 1931, la question de l'A. D. S. de l'alcool a été reprise à nouveau par LUNDGAARD [125] sur le Chien ; les résultats obtenus par cet auteur sont d'une interprétation difficile. Deux Chiens de 15 kg. reçoivent chacun 15 g. d'alcool, quantité suffisante pour couvrir leurs échanges durant 4 à 5 heu-

res. L'auteur trouve chez ces animaux les augmentations s'échanges suivantes :

|                                                    | 1 <sup>er</sup> chien | 2 <sup>e</sup> chien |
|----------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Durant les 30 minutes qui suivent l'ingestion..... | + 25,8 p. 100         | + 25,8 p. 100        |
| Seconde demi-heure .....                           | + 20 —                | + 19,5 —             |
| Durant les 45 minutes suivantes...                 | + 14,5 —              | + 12,5 —             |

A partir de ce moment, l'A. D. S. de l'alcool serait terminée. LUNDGAARD ayant donné 1 g. d'éthanol par kilog., si on adopte le coefficient d'éthyloxydation de 150 mg. par kg.-heure (MELLANBY) il reste encore après 60 minutes 0 g.,85 d'alcool p. 1000 dans l'organisme des Chiens. Etant donné ce que nous avons dit de l'influence de la concentration, la quantité d'alcool brûlée par heure n'a pu diminuer que dans de faibles proportions, et on ne s'explique pas une réduction de l'A. D. S. de 50 p. 100 après une heure. On est en droit de conclure que l'augmentation fugace des échanges dans la première heure n'a rien à voir avec l'oxydation de l'alcool.

## 2° Recherches personnelles (faites en collaboration avec Georges SCHAEFFER [102]).

Tel était en 1933 l'état de la question de l'action dynamique spécifique de l'alcool, quand en collaboration avec G. SCHAEFFER, nous en avons repris l'étude. Pour arriver à des résultats concluants, nous nous sommes adressés à des animaux de petite taille, susceptibles d'être soumis en fin d'expérience à des distillations totales quantitatives, permettant de doser avec précision l'alcool ayant échappé à l'oxydation. Nous avons opéré sur le Rat blanc, le Cobaye, le Lapin, et sur le Pigeon, espèces chez lesquelles d'autre part le Métabolisme peut être mesuré avec précision.

### A. DÉTAILS TECHNIQUES.

Pour la mesure des échanges, nous avons utilisé la méthode pondérale de HALDANE telle qu'elle est décrite dans les techniques (page 4). Quelques mesures ont été faites avec le dispositif

de BENEDICT en circuit fermé où le  $\text{CO}_2$  produit est évalué pondéralement et l'oxygène volumétriquement. Cette méthode a été trop souvent décrite pour que nous l'exposions à nouveau (BENEDICT et MAC-LEOD) (1).

### *Préparation des animaux.*

*Lapin.* — Nous n'avons pu travailler ici avec une race pure homogène et les animaux étaient de provenances diverses. On a utilisé exclusivement des mâles adultes, dont le poids variait entre 2.300 et 3.300 g. Ils ne jeûnaient que 48 heures avant les mesures, pour éviter l'amaigrissement quand ils étaient utilisés à des dates assez rapprochées. Les mesures d'échanges étaient faites avec toutes les précautions indispensables, décrites par E. LE BRETON (2) dans deux notes préparatoires.

*Pigeon.* — Oiseaux adultes mâles, utilisés en tenant compte des observations faites par Ch. KAYSER et ses collaborateurs DONTCHEFF et BURCKHARD [87]. Le jeûne est uniformément de 24 heures, ce qui amène toujours le QR à une valeur voisine de 0,72. Cage obscure, animaux entraînés. On a tenu compte des oscillations du rythme nycthémeral, et l'heure de l'expérience était par suite toujours soigneusement notée. Les mesures étaient faites soit dans la même fraction du nycthemère à des jours différents, soit le même jour, à des heures différentes ; dans ce dernier cas l'interprétation des résultats doit tenir compte de la variation normale des échanges dûe au rythme déterminée par une mesure témoin.

*Cobaye.* — Nous l'avons peu utilisé, les individus assez calmes pour fournir des valeurs basales correctes étant difficiles à sélectionner ; les conditions sont les mêmes que pour le Lapin.

*Rat.* — La valeur du métabolisme de base est très variable dans cette espèce suivant les races : les uns ont un métabolisme de base de 6 Calories par kg.-heure, les autres de 4 Calories. Les métabolismes très élevés ont été trouvés non seulement sur une souche hollandaise de couleur panachée (blanche et noire) très difficile à étudier à cause de son agitation, mais encore sur des Rats blancs de race indéterminée ; au contraire les valeurs basses ont été obtenues avec une souche pure, Rats blancs du « Wistar Institute » bien connus depuis les travaux de DONALDSON. Ces animaux de mœurs remarquablement calmes et douces se prêtent le mieux aux expériences et sont rigoureusement comparables

(1) La méthode en circuit fermé rendait pour nous difficile la captation de l'éthanol éliminé par le poumon durant l'expérience ; nous ne l'avons utilisée que dans quelques cas spéciaux. Nous remercions cordialement M. L. DONTCHEFF qui a bien voulu faire pour nous ces mesures.

(2) E. LE BRETON. — Conditions à réaliser pour la détermination du métabolisme basal chez le Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 397 et 399.

entre eux. Là encore nous n'avons utilisé que des mâles, dont le poids était toujours supérieur à 200 g. Les mesures étaient faites comme pour le Lapin dans de doubles cages, celle qui sert à la contention étant très petite.

#### *Remarques générales.*

Toutes les mesures sont pratiquées à l'obscurité. L'inscription des mouvements au statographe permet soit d'éliminer tous les sujets agités, soit d'annuler les expériences où le graphique montre un trop grand nombre de mouvements. Les Rats doivent être débarrassés de parasites pour éviter le grattage. Le jeûne préparatoire est réalisé à 26° pour les Rats, Cobayes et Pigeons, et à 18-20° pour le Lapin. Les températures de neutralité thermique adoptées pour les expériences étaient de :

20 à 23° pour le Lapin ; 26 à 27° pour le Cobaye ;  
29 à 30° pour le Pigeon et le Rat.

#### *Administration de l'alcool.*

L'alcool était donné soit à la sonde (estomac) soit en injection sous-cutanée. Les solutions étaient faites et administrées selon les indications données dans la partie technique. On peut s'étonner de voir que dans ces expériences de métabolisme nous ayons utilisé l'ingestion et l'injection sous-cutanée, étant donné ce que nous avons dit de leurs inconvénients dans notre étude de la diffusion de l'alcool. Il ne s'agit pas ici d'évaluer la vitesse maximale d'oxydation de l'éthanol par les sujets en expérience, mais de couvrir une part de leurs échanges par ce métabolite. Le point important est de faire une mesure exacte de leur calorification ; or on sait (BACQ) que la voie péritonéale présente l'inconvénient de donner chez certains animaux une augmentation nette mais fugace des échanges.

#### *Doses d'alcool utilisées.*

Elles varient de 1 g.,5 à 2 g. par kg. de poids vif ; il n'y a pas trace d'ivresse visible chez les animaux adultes avec ces quantités.

#### *Alcool des émonctoires.*

L'urine trouvée dans les cages en fin d'expérience est recueillie quantitativement ; l'alcool pulmonaire est capté par un barboteur approprié placé à la sortie des cages à métabolisme. Il représente si peu de chose qu'il peut souvent être négligé.

B. MESURE DES ÉCHANGES, CHEZ LES ANIMAUX PLACÉS DANS LES  
CONDITIONS DU MÉTABOLISME DE BASE, APRÈS ADMINISTRATION  
D'ALCOOL.

Nos résultats sont rassemblés dans le tableau XVIII. Chez aucun des animaux étudiés : Lapin, Cobaye, Rat et Pigeon, l'alcool n'a manifesté d'action dynamique spécifique, quelle que soit la voie d'introduction, si on évite les doses toxiques donnant une période d'agitation. Les résultats obtenus chez le Lapin ont une valeur toute particulière, puisque chez cet animal le métabolisme de base peut être déterminé, comme nous l'avons montré, avec une exactitude telle que les écarts des mesures sont souvent inférieurs à 5 p. 100. Or, les comparaisons faites entre les valeurs du métabolisme obtenues en l'absence ou en présence d'éthanol, donnent des variations qui sont au plus de cet ordre.

Faites à plusieurs jours d'intervalle, aux mêmes heures, chez les mêmes animaux, les mesures de calorification pratiquées chez le Pigeon montrent que l'oxydation de l'alcool ne donne jamais lieu à aucune production d'extrachaleur. Les oscillations de la thermogénèse dues à l'existence du rythme nycthémeral, dont nous avons toujours tenu compte, ne sont en rien modifiées par l'éthanol : elles se produisent aux heures attendues, avec l'amplitude caractéristique pour le sujet étudié. Les écarts dûs à l'alcool sont du même ordre de grandeur que ceux escomptés pour des introductions dans l'organisme de mêmes volumes de *liquide de Ringer*, comportant les mêmes manipulations de l'animal.

Dans des expériences fort critiquables à plus d'un point de vue, WEISS et REISS [211] avaient prétendu que l'éthanol avait une A. D. S., mais qu'elle ne se manifestait que chez l'animal anesthésié. Sachant par des expériences personnelles que la valeur du métabolisme de base du Lapin n'est pas modifiée par de faibles doses d'anesthésiques tels que l'uréthane ou le somnifène *si la température centrale de cet animal est maintenue constante* et que ces corps ne modifient pas l'A. D. S. des protides (1), nous avons voulu vérifier la curieuse constatation de ces auteurs. Dans trois expériences où nous donnâmes l'alcool au cours d'un sommeil anesthésique léger mais indiscutable, nous n'avons pas vu trace

(1) Les expériences seront publiées ailleurs avec G. SCHAEFFER

d'une production d'extrachaleur. Ces recherches sont consignées dans le tableau XVIII *bis* (1).

C. MESURE DES ÉCHANGES APRÈS ADMINISTRATION D'ALCOOL  
CHEZ DES ANIMAUX SE TROUVANT DANS DES CONDITIONS NUTRI-  
TIVES VARIÉES.

Nous avons recherché quels effets pouvait exercer l'alcool sur la production calorifique d'animaux homéothermes se trouvant dans différentes conditions nutritives.

*Jeûne de courte durée (tableau XVIII bis).*

Il s'agissait d'animaux ayant jeûné un temps inférieur à celui que requiert la mesure du métabolisme de base ; tout reste d'A. D. S. des derniers repas n'était donc pas éliminé ; les mesures étaient faites à la neutralité thermique. Dans ces conditions *l'alcool donne toujours un abaissement de la calorification*. On doit l'attribuer sans doute à la substitution de l'alcool aux potentiels actuellement brûlés, qui se fait pour une part importante. Ces constatations auraient pu éveiller l'idée qu'en donnant de l'éthanol à des animaux en pleine période évolutive d'action dynamique spécifique de glucides ou protides, cette dernière allait se trouver fortement modifiée. Il n'en est rien.

*Animaux ayant reçu du glucose ou du saccharose.*

Le glucose donné à des doses allant de 2 à 6 g. par kilog, à des Lapins ou à des Pigeons, ne provoque qu'une faible augmentation des échanges (de 5 à 15 p. 100 au-dessus du métabolisme de base dans les 4 heures qui suivent l'ingestion). Si l'on donne de telles quantités de glucose à des sujets en train d'oxyder de l'éthanol, l'effet habituel du glucose sur la production de chaleur se manifeste sans modification. On verra des exemples de telles expériences dans le tableau XVIII *bis*.

Donné à la dose d'environ 6 g. par kg., le saccharose provoque chez le Lapin une augmentation de production thermique pouvant durer plus de 4 heures et atteindre 50 p. 100. Cette action n'est en rien modifiée chez les animaux ayant reçu de l'alcool soit avant, soit après ingestion de saccharose : quelques résultats figurent dans le tableau XVIII *ter*.

(1) Les tableaux XVIII et XVIII *bis* sont en hors texte à la fin du travail.

TABLEAU XVIII bis

EVOLUTION DE L'ACTION DYNAMIQUE SPECIFIQUE DE LA PEPTONE OU DU SACCCHAROSE EN L'ABSENCE OU EN PRESENCE D'ALCOOL CHEZ LE LAPIN

L'alcool est donné partout par voie sous-cutanée

| N <sup>o</sup> et poids<br>des animaux | Métabolisme<br>basal en<br>Calories kg. h. | Quantité de peptone<br>ou de saccharose ingérée,<br>dans la mesure témoin | Mesure témoin du métabolisme<br>avec peptone ou saccharose<br>S E U L S |                                                 | Quantité d'alcool<br>injectée et<br>Calories correspondantes | Quantité de peptone ou de<br>saccharose ingérée avant<br>l'injection d'alcool | Mesure du métabolisme avec<br>peptone et alcool ou<br>saccharose et alcool |                                                 |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|                                        |                                            |                                                                           | N <sup>o</sup> des périodes                                             | Cal kg h et aug-<br>mentation % des<br>échanges |                                                              |                                                                               | N <sup>o</sup> des périodes                                                | Cal kg h et aug-<br>mentation % des<br>échanges |
| I. CAS DU SACCCHAROSE                  |                                            |                                                                           |                                                                         |                                                 |                                                              |                                                                               |                                                                            |                                                 |
| N <sup>o</sup> 7 - 2784 g.             | 1.76                                       | 20 g. de saccharose<br>dans 55 cc d'eau                                   | 1 <sup>o</sup> 1 h 30<br>2 <sup>o</sup> 2 h.                            | 2.44 (+ 38 %)<br>2.62 (+ 48 %)                  | 4.5 g. = 31.9                                                | 20 g. de saccharose<br>dans 55 cc d'eau                                       | 1 <sup>o</sup> 2 h 30<br>2 <sup>o</sup> 2 h                                | 2.27 (+ 29 %)<br>2.59 (+ 36 %)                  |
| N <sup>o</sup> 3 - 2638                | 1.72                                       | 20 g. de saccharose<br>dans 50 cc d'eau                                   | 1 <sup>o</sup> 3 h.<br>2 <sup>o</sup> 2 h 15                            | 2.72 (+ 58 %)<br>2.42 (+ 40 %)                  | 3.75 = 26.6                                                  | 20 g. de saccharose<br>dans 50 cc d'eau                                       | 1 <sup>o</sup> 2 h<br>2 <sup>o</sup> 1 h 30                                | 2.46 (+ 43 %)<br>2.60 (+ 51 %)                  |
| N <sup>o</sup> 10 - 2330               | 1.76                                       | 18 g. de saccharose<br>dans 40 cc d'eau                                   | 1 <sup>o</sup> 2 h 15<br>2 <sup>o</sup> 3 h                             | 2.53 (+ 45 %)<br>2.15 (+ 22 %)                  | 4.7 = 33.3                                                   | 20 g. de saccharose<br>dans 40 cc d'eau                                       | 1 <sup>o</sup> 2 h<br>2 <sup>o</sup> 2 h 30                                | 2.65 (+ 51 %)<br>2.09 (+ 18 %)                  |
| II. CAS DE LA PEPTONE (DE WITT)        |                                            |                                                                           |                                                                         |                                                 |                                                              |                                                                               |                                                                            |                                                 |
| N <sup>o</sup> 2 - 2600 g.             | 1.93                                       | 20 g. de peptone<br>dans 60 cc d'eau                                      | 1 <sup>o</sup> 3 h<br>2 <sup>o</sup> 3 h<br>3 <sup>o</sup> 2 h 15       | 2.74 (+ 42 %)<br>3.00 (+ 55 %)<br>2.93 (+ 52 %) | 5.2 = 36.9                                                   | 20 g. de peptone<br>dans 60 cc d'eau                                          | 1 <sup>o</sup> 2 h<br>2 <sup>o</sup> 3 h<br>3 <sup>o</sup> 4 h             | 4.10 (+ 60 %)<br>2.74 (+ 42 %)<br>2.49 (+ 29 %) |
| N <sup>o</sup> 3 - 2450                | 2.05                                       | 20 g. de peptone<br>dans 60 cc d'eau                                      | 1 <sup>o</sup> 3 h<br>2 <sup>o</sup> 3 h<br>3 <sup>o</sup> 2 h 20       | 2.64 (+ 30 %)<br>2.69 (+ 32 %)<br>2.69 (+ 32 %) | 3.7 = 26.2                                                   | 20 g. de peptone<br>dans 60 cc d'eau                                          | 1 <sup>o</sup> 3 h<br>2 <sup>o</sup> 3 h<br>3 <sup>o</sup> 2 h 20          | 2.30 (+ 13 %)<br>2.57 (+ 26 %)<br>2.65 (+ 30 %) |
| N <sup>o</sup> 6 - 1880                | 2.80                                       | 20 g. de peptone<br>dans 60 cc d'eau                                      | 1 <sup>o</sup> 3 h<br>2 <sup>o</sup> 3 h<br>3 <sup>o</sup> 2 h          | 3.16 (+ 13 %)<br>3.11 (+ 11 %)<br>2.95 (+ 5 %)  | 3.0 = 21.3                                                   | 20 g. de peptone<br>dans 60 cc d'eau                                          | 1 <sup>o</sup> 3 h<br>2 <sup>o</sup> 3 h<br>3 <sup>o</sup> 3 h             | 3.26 (+ 20 %)<br>3.04 (+ 12 %)<br>2.94 (+ 8 %)  |

*La peptone de WITTE* introduite à la sonde en solution concentrée, à la dose de 6 à 7 g. par kg., dans l'estomac du Lapin donne une action dynamique spécifique forte et durable chez la plupart des individus. Si on donne de l'alcool par voie extra gastrique 1 heure ou 2 après l'ingestion de peptone, on ne modifie en rien la courbe d'évolution de l'action dynamique spécifique, ni en durée, ni en intensité, en dépit du fait qu'un coefficient d'éthyloxydation déterminé sur le sujet en fin d'expérience montre que l'éthanol a parfois couvert jusqu'à 60 p. 100 des échanges. On trouvera également dans le tableau XVIII *ter* quelques expériences montrant que l'A. D. S. de la peptone n'est nullement modifiée par la combustion simultanée d'éthanol.

#### CONCLUSION.

Les résultats de nos expériences sont simples. *L'éthanol n'a d'action dynamique spécifique, chez aucun homéotherme, dans aucune des conditions expérimentales ou nous l'avons recherchée.* Si, comme nous l'avons vu, les expériences de nos devanciers ne leur donnaient pas toujours le droit de nier à l'alcool toute action dynamique spécifique, nos recherches faites dans les conditions strictes du métabolisme de base, à la neutralité thermique, nous le permettent. Nous n'avons rien trouvé qui puisse expliquer l'A. D. S. de 100 p. 100 que TERROINE et BONNET attribuerent à l'éthanol. Leurs résultats expérimentaux restent incompréhensibles, *l'éthanol étant même le seul potentiel énergétique qui, oxydé en quantités importantes, ne manifeste jamais d'action dynamique spécifique* contrairement aux lipides, glucides et protides.

Nos expériences montrent par ailleurs que l'alcool ne modifie en rien l'extra-chaleur que peuvent fournir les autres aliments : aminoacides, saccharose. Comme il s'y substitue pour une part très importante, ceci souligne une fois de plus d'une façon particulièrement probante, l'indépendance complète entre les processus qui sont à l'origine de la production d'extra-chaleur, et l'oxydation proprement dite des aliments qui la provoquent (1).

Si l'éthanol est entièrement utilisable chez l'homéotherme, il reste à établir dans quelles proportions il peut couvrir les besoins énergétiques, et à quelles fins il peut être utilisé.

---

(1) Les expériences concernant la non modification de l'A. D. S. des aliments par l'éthanol ont été faites en collaboration avec G. SCHAEFFER et paraîtront ailleurs dans leur ensemble.

## CHAPITRE II.

---

### **Substitution de l'alcool aux divers aliments à la neutralité thermique et en l'absence de travail musculaire chez les homéothermes. Critique des Méthodes employées. Résultats personnels.**

---

Puisque l'alcool brûle dans l'organisme des homéothermes sans donner d'A. D. S., sa combustion doit donc se faire par une *substitution* isodynamique aux potentiels utilisés par l'animal au moment de l'expérience. Dès lors, deux questions se posent :

1° La substitution est-elle quantitativement la même quelle que soit la substance alimentaire actuellement brûlée par le sujet.

2° Si la substitution n'est pas totale, les proportions relatives des divers aliments brûlés restent-elles les mêmes qu'avant la combustion de l'éthanol ?

De quelles techniques disposons-nous pour aborder l'étude de ces questions ?

a. La méthode des bilans jadis utilisée par BJERRE en 1900, par CLOPATT en 1901, reprise avec beaucoup de soins par ATWATER et BENEDICT en 1902, permettait d'affirmer que l'alcool se substituait effectivement aux autres potentiels énergétiques quand il était utilisé dans la proportion de  $\frac{1}{5}$  à  $\frac{1}{7}$  de la valeur calorifique totale de la ration. Ces expériences ne permettaient pas de saisir si la substitution est banale ou préférentielle, et dans quelles proportions elle peut avoir lieu. La méthode des bilans est longue, laborieuse ; comme elle est moins appropriée que d'autres plus courtes et plus directes à résoudre le problème posé, elle a rarement été reprise. Nous ne nous étendrons donc pas plus longuement sur elle.

b. La seconde technique d'étude prend en considération les variations de grandeur du quotient respiratoire (Q. R.) et des échanges mesurés simultanément par calorimétrie indirecte. Elle a été souvent employée ; nous examinerons plus loin les expériences où elle fut utilisée et la validité de leurs résultats.

c. On peut enfin mesurer les échanges et le quotient respiratoire chez un animal dont on connaît le métabolisme de base *avant* et *après* introduction d'alcool dans l'organisme, puis sacrifier le sujet en fin d'expérience pour doser l'alcool restant et avoir par suite l'alcool oxydé par différence (mesure directe). Cette méthode donne une valeur indiscutable de la part prise aux échanges par l'alcool ; elle permet de contrôler la valeur de la technique précédente.

### 1° Examen des résultats obtenus par emploi de la méthode des quotients respiratoires pour l'étude des substitutions de l'éthanol aux aliments.

ROSEMAN [175] utilisa en 1909 les résultats des expériences de GEPPERT rapportées plus haut pour calculer la part prise aux échanges par l'alcool ingéré chez l'Homme. Un tel calcul suppose que la calorimétrie respiratoire et la détermination du Q. R. ont été faites avec la plus grande exactitude : il est effectué de la façon suivante :

Quel que soit le Q. R. au début de l'expérience, celui de l'éthanol étant de 0,66 (inférieur même à celui des graisses soit 0,703) l'abaissera toujours.

Soit  $O_a$  l'oxygène consommé correspondant à l'alcool brûlé,

$O$  l'oxygène total utilisé durant la période considérée,

$Q$  le quotient respiratoire *avant* l'ingestion d'alcool,

$Q_a$  le quotient respiratoire *après* l'ingestion d'alcool.

(Quotient respiratoire théorique de l'alcool : 0,667).

$$\text{On a : } O_a = \frac{O(Q - Q_a)}{Q - 0,667}$$

Appliquant la formule aux valeurs numériques de GEPPERT, ROSEMAN trouve les pourcentages de participation de l'alcool aux échanges figurant dans le tableau B ci-contre.

On voit que chez l'Homme à jeun et au repos, l'alcool pourrait subvenir dans la proportion de 50 à 70 p. 100 aux besoins énergétiques. Mais l'application du calcul ci-dessus

n'est pas sans soulever quelques objections, dont l'une a été indiquée par ROSEMANN lui-même : Il faudrait être sûr pour qu'il fut valable qu'en se substituant aux autres aliments, l'éthanol ne modifiât pas les proportions relatives dans lesquelles ces aliments étaient oxydés avant l'expérience ; sinon la formule ne saurait être employée. En effet, si à partir du moment où l'alcool est comburé, le Q. R. des aliments simultanément utilisés devient plus élevé qu'avant, la formule de ROSEMANN donnera pour l'éthanol utilisé par l'organisme un chiffre *trop bas*. L'élévation du Q. R. due à la combustion des substances autres que l'alcool relèverait la valeur apparente du Q. R. après ingestion et la compensation partielle ou totale qui en résulterait masquerait l'étendue de la substitution. Dépassons les faits et admettons qu'après l'ingestion d'alcool l'animal ne brûle plus que des glucides : on aurait alors les chiffres de substitution placés entre parenthèses des colonnes 6 et 8 du tableau. Cette même critique a été reprise par MELLANBY en 1919 et par BORNSTEIN et LOEWY [21] qui ne l'ont développée qu'incomplètement.

Selon nous, un autre reproche pourrait être fait aux calculs de ROSEMANN. Parmi les résultats de GEPPERT, il n'a retenu que ceux où le Q. R. s'était *abaissé* après ingestion d'éthanol, alors que dans quelques expériences, il fut invariable ou s'éleva : Dans ce travail, la détermination des quotients respiratoires est probablement ce qui laisse le plus à désirer (1) et s'il en est de mauvais, que valent les meilleurs ? On ne peut donc considérer les valeurs calculées figurant dans le tableau de ROSEMANN que comme fixant un certain ordre de grandeur.

En 1913, TÖGEL, BREZINA et A. DÜRIG [193] ont étudié, chez des Hommes ayant ingéré glucose ou lévulose, les chutes de Q. R. provoquées par l'alcool. Elles ne sauraient étre dues à une action pharmacologique de l'éthanol inhibant la combustion des glucides ; les auteurs admettent que dans leurs expériences ni lipides, ni protides, ne sont brûlés en quantités appréciables au moment où une résorption brutale de sucre fait monter le quotient respiratoire et la glycémie.

(1) On sait que même avec des QR peu précis mais compris entre 1 et 0,703, la mesure des échanges par application des coefficients thermiques de l'oxygène — si la consommation de ce dernier est mesurée avec précision — reste exacte à  $\pm 3,5$  p. 100 près. Les expériences de GEPPERT restent donc valables en tant qu'elles montrent l'absence d'A. S. D. de l'éthanol.

TABLEAU B.  
*Pourcentage des échanges couvert par l'alcool éthylique dans les expériences de GEPPERT  
sur l'Homme (1887). — Calculs de ROSEMAN (1909).*

| 1            | 2                                                 | 3                                      | 4                                      | 5                                                                                            | 6                                                                                     | 7                                | 8          |
|--------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------|
| Sujet        | Quantité<br>d'alcool ingéré<br>en cm <sup>3</sup> | Q. R. avant<br>l'ingestion<br>d'alcool | Q. R. après<br>l'ingestion<br>d'alcool | O <sub>2</sub> consommé<br>par minute<br>après<br>l'ingestion<br>d'alcool en cm <sup>3</sup> | Pourcentage de<br>O <sub>2</sub> consommé,<br>utilisé<br>à l'oxydation<br>de l'alcool | Quantité d'alcool brûlé<br>en g. |            |
|              |                                                   |                                        |                                        |                                                                                              |                                                                                       | par minute                       | par heure  |
| Kr . . . . . | 70                                                | 0,84                                   | 0,75                                   | 227,3                                                                                        | 53 (76)                                                                               | 0,09 (0,12)                      | 5,4 (7,2)  |
| Kr . . . . . | 75                                                | 0,83                                   | 0,76                                   | 217,5                                                                                        | 44 (73)                                                                               | 0,07 (0,11)                      | 4,2 (6,6)  |
| Me . . . . . | 50                                                | 0,90                                   | 0,77                                   | 346,5                                                                                        | 57 (70)                                                                               | 0,14 (0,17)                      | 7,8 (10,2) |
| Me . . . . . | 75                                                | 0,88                                   | 0,78                                   | 278,7                                                                                        | 48 (67)                                                                               | 0,09 (0,13)                      | 5,4 (7,8)  |
| Mo . . . . . | 50                                                | 0,89                                   | 0,79                                   | 297                                                                                          | 45 (64)                                                                               | 0,09 (0,13)                      | 5,4 (7,8)  |
| Zi . . . . . | 125                                               | 0,89                                   | 0,72                                   | 296,7                                                                                        | 77 (85)                                                                               | 0,16 (0,17)                      | 9,6 (10,2) |

A l'aide d'un calcul analogue à celui de ROSEMAN, ils déterminent la part des échanges couverts par l'alcool. La quantité totale d'oxygène consommé durant la période expérimentale considérée est égale à  $y + x$ . Si  $x$  est le nombre de  $\text{cm}^3$  engagés par minute dans la combustion du sucre, le nombre de  $\text{cm}^3$  de  $\text{CO}_2$  qui en proviennent est aussi de  $x$  ; si  $y$  est le nombre de  $\text{cm}^3$  d'oxygène servant dans le même temps à l'oxydation de l'alcool, la quantité de  $\text{CO}_2$  qui en provient est de  $0,67 y$ . L'oxygène correspondant à l'oxydation de l'éthanol s'obtient facilement :

$$x + y = \text{O}_2 ; x + 0,67 y = \text{CO}_2 ; y = \frac{\text{O}_2 - \text{CO}_2}{0,33}$$

Appliquant ce calcul, les auteurs trouvent que la combustion maximale observée serait équivalente à :

0  $\text{cm}^3$ ,500 d'alcool par minute couvrant chez l'Homme 40 p. 100 des échanges et à 0  $\text{cm}^3$ ,800 dans le cas d'ingestion simultanée de lévulose, ce qui représenterait une participation de 60 à 70 p. 100 de la dépense totale.

HIGGINS (1916-1917) [72-73] s'est servi dans ses recherches de la formule de ROSEMAN. Il admet que chez l'Homme la chute de Q. R. provoquée par l'ingestion d'alcool est d'autant plus grande qu'il était plus élevé au départ ; il y aurait donc d'autant plus d'éthanol oxydé dans l'organisme que la consommation de glucides serait plus grande au moment de l'ingestion. L'auteur trouve que :

Avec un QR de 0,90... 40 p. 100 de l' $\text{O}_2$  consommé iraient à l'alcool  
soit une consommation de 4  $\text{cm}^3$ ,91 par heure

Avec un QR de 0,85 ..... 28 p. 100 de l' $\text{O}_2$  consommé iraient à l'alcool  
soit une consommation de 3  $\text{cm}^3$ ,68 par heure

Avec un QR de 0,80..... 20 p. 100 de l' $\text{O}_2$  consommé iraient à l'alcool  
soit une consommation de 2  $\text{cm}^3$ ,75 par heure

Si l'on admet l'exactitude de ces résultats, il faudrait considérer l'alcool comme se substituant plus facilement aux glucides qu'aux lipides.

S'appuyant sur ses courbes d'alcoolémies établies chez le Chien, MELLANBY a critiqué ces résultats en 1919. Admettant l'indépendance de la vitesse d'oxydation d'avec la nature de l'aliment simultanément brûlé (1), il pense que les résultats d'HIGGINS s'interprètent plutôt comme une démonstration du

(1) En réalité, l'examen des courbes de MELLANBY lui-même (pages 26 et 41) montre que cette indépendance n'existe pas ; initialement surtout la courbe d'alcoolémie s'abaisse beaucoup plus vite après ingestion de viande.

fait qu'il n'y a pas une proportionnalité invariable entre les quantités d'aliments brûlés *in vivo* avant et après l'ingestion d'éthanol, comme le supposerait l'application de la formule employée.

En 1927, BORNSTEIN et LOEWY ont entrepris sur eux-mêmes et deux de leurs collaborateurs une série d'expériences. Ils ingèrent de 25 à 30 g. d'alcool ; l'évolution des alcoolémies est faite selon WIDMARK et les échanges mesurés durant les 5 heures qui suivent l'ingestion par la technique de ZUNTZ et LOEWY. Les auteurs constatent que si les sujets en expérience ont un Q. R. plus grand que 0,90 grâce à une ingestion de sucre contemporaine de celle de l'éthanol, ce Q. R. baisse nettement de la 1<sup>re</sup> à la 3<sup>e</sup> heure pour remonter ensuite lentement — ce qui est normal étant données les faibles quantités d'alcool utilisées (voisines de 0 g.,5 par kg.) —. L'emploi de la formule de ROSEMANN montre une participation de l'alcool éthylique aux échanges de 50, de 62 et de 70 p. 100 dans trois cas. BORNSTEIN et LOEWY admettent que si la proportion du sucre aux graisses brûlées variait après l'ingestion d'alcool, l'erreur entraînée n'excéderait pas 2 p. 100. Ceci est exact en effet en ce qui concerne la grandeur de la calorification, mais faux en ce qui concerne la part prise aux échanges par l'alcool. En effet, prenons un exemple : soit une expérience où le Q. R. est de 0,911 au départ et de 0,75 après ingestion d'éthanol ; imaginons que dans un premier cas A le quotient respiratoire des substances brûlées autres que l'alcool n'a pas changé, tandis que dans un deuxième B, il est tombé sous l'influence de ce corps à 0,78.

Dans le cas A la quantité d'oxygène employée à brûler l'alcool fait 62 p. 100 de l'oxygène total :

$$\frac{(0,911 - 0,759)}{(0,911 - 0,667)}$$

Dans le cas B elle n'en fait plus que 18 p. 100 :

$$\frac{(0,78 - 0,759)}{(0,78 - 0,667)}$$

La variation est donc du simple au triple, alors que les calorifications restent identiques à 2 p. 100 près, vu le faible écart qui sépare les coefficients thermiques de l'oxygène à employer (1). Mais la signification des Q. R. et par suite la part prise aux échanges par l'alcool sont fort différentes.

Tels sont les principaux travaux faits en utilisant la technique des quotients respiratoires pour déterminer la proportion dans laquelle l'éthanol peut se substituer aux potentiels

(1) Le coefficient thermique de l'oxygène est dans l'expérience A de  $(4,848 \times 62) + (4,93 \times 38) = 4,878$  ; dans le cas B il est de :  $(4,848 \times 18) + (4,77 \times 82) = 4,783$ .

alimentaires. On voit les incertitudes que comporte cette technique et la nécessité qu'il y a, pour juger de sa valeur, à la confronter avec la méthode directe.

## 2° La méthode directe pour étudier la substitution de l'alcool aux autres aliments énergétiques. Expériences personnelles.

La technique consiste à faire simultanément sur un même animal, après administration d'alcool, une mesure des échanges, puis en fin d'expérience un coefficient d'éthyloxydation selon M. NICLOUX. Un tel mode de recherches n'a jamais été utilisé avant nous, car PRINGSHEIM chez le Rat, VOLTZ et DIETRICH chez le Chien, M. NICLOUX chez la Souris, n'avaient pas fait de mesures d'échanges. VOLTZ et DIETRICH en 1912 avaient bien déterminé, nous l'avons vu, chez des Chiens pesant jusqu'à 10 kg., la totalité de l'alcool restant après ingestion par distillation totale de l'organisme dans un alambic spécial, mais ils utilisèrent pour leurs calculs les valeurs de métabolisme empruntées à des recherches faites par ZUNTZ sur d'autres animaux. On trouvera dans le tableau ci-contre le calcul de la part des échanges couverte par l'alcool d'après ces auteurs ; suivant la durée des expériences (10 à 15 heures) elle varierait de 35 à 43 p. 100.

TABLEAU C.

*Pourcentage des échanges couvert par l'alcool chez le Chien (d'après VOLTZ et DIETRICH (1912)).*

(Tous les animaux ingèrent 1 g.,6 d'éthanol par kg. après un jeûne de 22 heures).

| Poids du chien<br>en kg. | Alcool brûlé<br>par kg.-heure |        | Calories<br>équivalentes<br>à l'alcool brûlé | Calories totales<br>des échanges<br>par kg. heure<br>Zuntz | Pourcentage<br>des échanges<br>couvert<br>par l'alcool | Durée<br>de l'expérience<br>en heures |
|--------------------------|-------------------------------|--------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                          | en cm <sup>3</sup>            | en g.  |                                              |                                                            |                                                        |                                       |
| 7,5                      | 0,137                         | 0,1096 | 0,772                                        | 1,87                                                       | 41,3                                                   | 10                                    |
| 8,22                     | 0,143                         | 0,1144 | 0,806                                        | 1,87                                                       | 43,1                                                   | 10                                    |
| 6,5                      | 0,136                         | 0,1088 | 0,766                                        | 2,08                                                       | 36,8                                                   | 15                                    |
| 10,57                    | 0,116                         | 0,0928 | 0,654                                        | 1,87                                                       | 35                                                     | 15                                    |
| 10,1                     | 0,117                         | 0,093  | 0,659                                        | 1,87                                                       | 35,2                                                   | 15                                    |
| 9,7                      | 0,116                         | 0,0928 | 0,654                                        | 1,87                                                       | 35                                                     | 15                                    |

Les chiffres, dans ce cas encore, ne valent que pour fixer un ordre de grandeur ; le métabolisme de base des Chiens varie en effet beaucoup selon la race, le sexe, l'âge, la taille, et l'état du pelage [animaux à poils longs et courts (RÜBNER)], et les auteurs estiment d'autre part que leur technique permet de retrouver au maximum 90 p. 100 de l'alcool restant dans l'animal.

Dans les recherches personnelles que nous allons exposer, la calorification et le Q. R. des sujets en expérience ont été déterminés par la méthode pondérale de HALDANE. L'alcool était ensuite introduit dans l'organisme par la voie choisie, on faisait une nouvelle mesure des échanges respiratoires pendant une durée déterminée, on tuait enfin l'animal qui était distillé quantitativement. Tous les éléments d'information nécessaires étaient donc recueillis simultanément sur le même sujet : nature des aliments énergétiques brûlés avant et après la combustion de l'éthanol, nature des aliments remplacés et valeur des substitutions. Connaissant la quantité d'alcool consommée, on calcule facilement combien d'oxygène est nécessaire à cette combustion et le volume ou le poids de l'acide carbonique qui en provient. On a de même les quotients respiratoires et les échanges gazeux qui reviennent aux métabolites « non alcooliques », utilisés durant l'expérience.

En résumé, nous avons pu par cette technique :

1° Déterminer exactement la part des dépenses couverte par l'alcool chez les espèces étudiées dans différentes conditions physiologiques ;

2° Examiner dans quelle mesure la méthode dite des quotients respiratoires était applicable avec certitude à l'étude des substitutions.

On trouvera dans les tableaux XIX et XX les résultats d'expériences où la mesure des échanges a été faite soit avant et pendant l'oxydation de l'éthanol, ce qui permet l'application de la formule de ROSEMAN, soit uniquement durant la combustion de l'alcool. Dans tous les cas la détermination du coefficient d'éthyloxydation permettait de calculer la part prise aux échanges par l'éthanol.

1° L'examen de nos résultats montre que la proportion dans laquelle l'alcool éthylique se substitue aux autres potentiels, varie selon la nature des aliments actuellement brûlés

TABLEAU XIX

## SUBSTITUTION DE L'ALCOOL AUX DIVERS ALIMENTS

COMPARAISON DE LA METHODE DE ROSEMANN ET DE LA METHODE DIRECTE POUR LA DETERMINATION DE L'ALCOOL OXYDE DANS L'ORGANISME

| Animal - Espèce<br>et poids en g. | Conditions<br>nutritives<br>avant l'alcool       | Mesure des échanges<br>avant alcool |                          |                | Quantités d'alcool<br>données en g. et<br>correspondantes | Mesure des échanges<br>après alcool |                          |                | Calcul selon<br>Rosemann | C.E.O.<br>en mg par kg<br>alcool calculé<br>d'après le C.E.O. | Pourcentage des<br>échanges cou-<br>vert par l'al-<br>cool calculé<br>d'après le C.E.O. | Erreur % du<br>calcul de<br>Rosemann | Q.R. des ali-<br>ments oxydés<br>en même temps<br>que l'alcool<br>(calculé à<br>partir du C.E.O.) |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                  | Q.R.                                | Q <sup>2</sup><br>kg. h. | Cal.<br>kg. h. |                                                           | Q.R.                                | Q <sup>2</sup><br>kg. h. | Cal.<br>kg. h. |                          |                                                               |                                                                                         |                                      |                                                                                                   |
| LAPIN : <u>B</u> - 2670 g.        | ras de jeûne<br>15 g. de glucose                 | 1.07                                | 0.811                    | 2.88           | 4.83 = 34.3                                               | 0.86                                | 4.859                    | 2.96           | 0.447                    | 169                                                           | 40                                                                                      | + 25                                 | 1.00                                                                                              |
| LAPIN : <u>F</u> - 2380           | id.                                              | 1.07                                | 0.921                    | 3.27           | 4.25 = 30.1                                               | 0.86                                | 0.908                    | 3.13           | 0.473                    | 219                                                           | 49.2                                                                                    | + 3                                  | 1.03                                                                                              |
| LAPIN : <u>20</u> - 2730          | 48 h. de jeûne<br>20 g. de saccharose            | 1.05                                | 0.800                    | 2.84           | 4.1 = 29.1                                                | 0.765                               | 0.807                    | 2.72           | 0.600                    | 281                                                           | 73                                                                                      | 0                                    | 1.05                                                                                              |
| PIGEON : <u>5</u> - 282           | 20 h. de jeûne<br>0.6 de glucose                 | 1.07                                | 1.446                    | 4.83           | 0.592 = 4.2                                               | 0.88                                | 1.338                    | 4.61           | 0.630                    | 280                                                           | 42                                                                                      | + 7                                  | 1.05                                                                                              |
| PIGEON : <u>4</u> - 310           | 20 h. de jeûne<br>4.6 de glucose                 | 1.02                                | 1.485                    | 5.29           | 0.592 = 4.2                                               | 0.87                                | 1.502                    | 5.18           | 0.638                    | 303                                                           | 41                                                                                      | + 0.5                                | 1.02                                                                                              |
| PIGEON : <u>14</u> - 292          | 4 g. de jeûne                                    | 1.08                                | 1.460                    | 5.20           | 0.60 = 4.26<br>(+ 0.3 d'urétrane)                         | 0.86                                | 1.270                    | 4.47           | 0.369                    | 152                                                           | 24.1                                                                                    | + 20                                 | 1.05                                                                                              |
| PIGEON : <u>15</u> - 344          | 24 h. de jeûne<br>4 g. de glucose                | 1.03                                | 1.518                    | 5.41           | 0.69 = 4.9<br>(+ 0.0017 de mmal.)                         | 0.89                                | 1.232                    | 4.31           | 0.475                    | 223                                                           | 36.7                                                                                    | + 2                                  | 1.02                                                                                              |
| LAPIN : <u>A</u> - 2460 g.        | 52 h. de jeûne<br>20 g. peptone<br>dans 5000 eau | 0.82                                | 1.025                    | 3.48           | 5 = 36.5                                                  | 0.70                                | 1.116                    | 3.78           | 0.859                    | 336                                                           | 63                                                                                      | + 22                                 | 0.757                                                                                             |
| LAPIN : <u>B</u> - 2422           | 52 h. de jeûne<br>20 g. peptone<br>dans 5000 eau | 0.83                                | 0.877                    | 2.99           | 5 = 36.5                                                  | 0.75                                | 1.033                    | 3.50           | 0.495                    | 306                                                           | 62                                                                                      | - 22                                 | 0.88                                                                                              |
| LAPIN : <u>9</u> - 2175           | 54 h. de jeûne<br>20 g. peptone<br>dans 5000 eau | 0.81                                | 0.861                    | 2.92           | 4.2 = 29.8                                                | 0.78                                | 0.982                    | 3.33           | 0.198                    | 251                                                           | 54                                                                                      | - 62                                 | 0.91                                                                                              |
| LAPIN : <u>I</u> - 2490           | 60 h. de jeûne<br>20 g. peptone<br>dans 5000 eau | 0.80                                | 0.950                    | 3.21           | 4.7 = 33.3                                                | 0.75                                | 1.063                    | 3.70           | 0.404                    | 296                                                           | 57                                                                                      | - 38                                 | 0.86                                                                                              |
| LAPIN : <u>M</u> - 2330           | id.                                              | 0.80                                | 1.035                    | 3.50           | 4.1 = 29.1                                                | 0.737                               | 0.972                    | 3.59           | 0.456                    | 267                                                           | 59                                                                                      | - 20                                 | 0.84                                                                                              |

| TABLEAU XX                                                  |                                                                |                                                                          |                                             |        |                                                                  |                                                 |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| POURCENTAGE DES ECHANGES COUVERT PAR L'ALCOOL CHEZ LE LAPIN |                                                                |                                                                          |                                             |        |                                                                  |                                                 |
| DANS DIVERSES CONDITIONS NUTRITIVES                         |                                                                |                                                                          |                                             |        |                                                                  |                                                 |
| N° de l'animal                                              | Conditions nutritives réalisées au moment où on donne l'alcool | Dose d'alcool en g. par kg.                                              | Durée de l'oxydation de l'alcool en minutes | C.E.O. | Valeur des échanges pendant l'oxydation de l'alcool (Cal. kg-h.) | Pourcentage des échanges couverts par l'alcool. |
| 94                                                          | 24 h. de jeûne                                                 | 1,7                                                                      | 329                                         | 196    | 2,30                                                             | 60%                                             |
| 90                                                          | id.                                                            | 2,0                                                                      | 361                                         | 171    | 2,50                                                             | 48                                              |
| Q                                                           | 40 h. de jeûne                                                 | 1,89                                                                     | 90                                          | 278    | 2,30                                                             | 85                                              |
| P                                                           | id.                                                            | 1,80                                                                     | 91                                          | 279    | 2,18                                                             | 90                                              |
| 87                                                          | 48 h. de jeûne                                                 | 1,80                                                                     | 425                                         | 154    | 2,01                                                             | 50                                              |
| O                                                           | 60 h. de jeûne                                                 | 1,80                                                                     | 60                                          | 385    | 2,74                                                             | 100                                             |
| N                                                           | id.                                                            | 2,0                                                                      | 51                                          | 381    | 2,71                                                             | 100                                             |
| S                                                           | id.                                                            | 2,0                                                                      | 82                                          | 245    | 2,27                                                             | 86                                              |
| R                                                           | id.                                                            | 1,86                                                                     | 95                                          | 281    | 2,24                                                             | 88                                              |
| H                                                           | 64 h. de jeûne                                                 | 1,9                                                                      | 254                                         | 246    | 2,52                                                             | 69                                              |
| 89                                                          | Son + avoine )                                                 | 2,0                                                                      | 253                                         | 213    | 2,33                                                             | 67                                              |
| 57                                                          | id. (                                                          | 2,1                                                                      | 292                                         | 214    | 2,04                                                             | 74                                              |
| 56                                                          | id. )                                                          | 2,0                                                                      | 394                                         | 157    | 1,88                                                             | 59                                              |
| L                                                           | 72 h. de jeûne et 6 h. avant alcool, 20 g. de peptoné          | 1,7                                                                      | 187                                         | 333    | 4,25                                                             | 55                                              |
| A                                                           | Id. mais peptone 4 h. avant alcool                             | 1,8                                                                      | 200                                         | 336    | 3,67                                                             | 65                                              |
| G                                                           | idem                                                           | 1,9                                                                      | 216                                         | 251    | 3,33                                                             | 54                                              |
| M                                                           | identique à L.                                                 | 1,8                                                                      | 222                                         | 267    | 3,29                                                             | 59                                              |
| K                                                           | identique à A.                                                 | 1,84                                                                     | 145                                         | 296    | 3,70                                                             | 57                                              |
| B                                                           | identique à A                                                  | 2,0                                                                      | 255                                         | 306    | 3,45                                                             | 62                                              |
| E                                                           | glucose 4 h. avant l'alcool                                    | 1,8                                                                      | 200                                         | 169    | 2,96                                                             | 40                                              |
| F                                                           | identique à E                                                  | 1,8                                                                      | 218                                         | 219    | 3,13                                                             | 49                                              |
| Lapin ayant reçu des injections répétées                    |                                                                |                                                                          |                                             |        |                                                                  |                                                 |
| 27                                                          | 24 h. de glucides                                              | 1 <sup>re</sup> = 1,22<br>2 <sup>e</sup> = 0,77<br>3 <sup>e</sup> = 0,60 | 390                                         | 212    | 2,06                                                             | 70 %                                            |

et l'espèce animale. Mais d'autres facteurs peuvent intervenir que nous étudierons plus loin en recherchant quelles actions provenant de causes intrinsèques et extrinsèques s'exercent pour modifier la valeur du coefficient d'éthyloxydation. Quant au rôle joué par l'espèce, on voit que la grandeur des substitutions réalisables au niveau du métabolisme de base est voisine :

de 50 p. 100 chez le Rat ;

de 50 à 60 p. 100 chez le Pigeon normal et le Cobaye et peut atteindre jusqu'à 90 p. 100 avec des doses élevées et des temps courts chez le Lapin et le Coq ;

2° Notre technique nous permet de juger de la valeur d'application de la formule de ROSEMANN ; on peut montrer à priori, par des calculs simples, qu'il sera toujours difficile de l'employer avec sécurité si la détermination des quotients respiratoires n'atteint pas une précision extrême.

Examinons d'abord le cas où l'alcool est donné à un animal n'utilisant au moment de l'expérience *que des glucides*. Une erreur de 1 p. 100 dans la mesure du Q. R. entraîne un écart de  $\pm 4$  p. 100 dans le calcul de l'alcool brûlé s'il couvre 60 p. 100 des échanges, et de  $\pm 7,5$  p. 100 s'il n'en couvre que 36 p. 100. Avec un Q. R. *de jeûne*, 0,72 par exemple, une erreur de  $\pm 1$  p. 100 donne un écart de  $\pm 22$  p. 100 pour l'alcool brûlé s'il couvre 60 p. 100 des échanges et de  $\pm 35$  p. 100 s'il n'en couvre que 37 p. 100. Avec un Q. R. *de protides*, 0,80, un écart de  $\pm 1$  p. 100 sur le Q. R. entraîne encore une variation de  $\pm 9$  p. 100 sur l'alcool s'il couvre 60 p. 100 des échanges, et de  $\pm 14$  p. 100 s'il n'en couvre que 37 p. 100. On voit que le seul cas où la formule de ROSEMANN pourrait s'appliquer avec exactitude est celui où le sujet brûle exclusivement des glucides ; le Q. R. de ces aliments est élevé et la chute qu'entraîne la substitution de l'alcool est maximale. L'examen du tableau XIX montre que même dans ce cas, la méthode de ROSEMANN n'est utilisable qu'avec restrictions ; l'ingestion de glucides donne des Q. R. souvent supérieurs à l'unité qui s'abaissent parfois, même en l'absence d'alcool, de 3 ou 4 p. 100 pendant les premières heures qui suivent l'ingestion. De ce fait il n'est pas satisfait à la seconde condition exigée par ROSEMANN bien que les glucides continuent à être brûlés seuls avec l'éthanol. Les erreurs, faibles dans quelques cas, peuvent atteindre 20 p. 100 dans d'autres.

Il ressort de ces expériences et de celles que nous avons relatées dans la première partie de ce travail, que des trois méthodes proposées pour évaluer l'alcool oxydé dans l'organisme : alcoolémies, quotients respiratoires, coefficients d'éthyloxydation directs, seule cette dernière est exacte dans tous les cas.

Nos expériences montrent par ailleurs que si on fait atteindre au Q. R. d'un sujet, par ingestion de glucides, une valeur voisine de l'unité (égale ou supérieure) l'alcool se substitue simplement à une partie de ces aliments, le Q. R. du « reste non alcoolique » n'évolue que peu et dans le sens où il l'aurait fait en l'absence d'éthanol. Les glucides continuent à

être le seul potentiel énergétique oxydé à côté de lui. Dans les autres cas, peptone, graisse, le quotient respiratoire du reste non alcoolique est modifié pendant l'oxydation de l'éthanol. Nous pensons que ce phénomène demanderait, pour être interprété, l'emploi d'une méthode de détermination des Q. R. extrêmement précise.

---

### CHAPITRE III.

---

#### **Grandeur de la consommation d'alcool chez quelques espèces homéothermes et facteurs qui la modifient.**

---

Nous avons démontré dans les pages précédentes que l'alcool s'oxydait dans les organismes sans donner la moindre action dynamique spécifique ; qu'il se substituait aux diverses substances énergétiques alimentaires dans des proportions importantes, indépendantes de la dose ingérée dans une large mesure pour quelques espèces. Cette oxydation de l'alcool se présente-t-elle comme étant contingente, ou en rapport avec certaines constantes physiologiques caractéristiques de l'individu, de l'espèce ? Puisqu'il s'agit d'un composé se comportant comme énergétiquement utilisable, le coefficient d'éthyloxydation se relierait-il, par exemple, à la valeur du métabolisme de base ? Quels facteurs individuels race, sexe, quels facteurs physiologiques, froid, travail, état de jeûne ou d'alimentation, sont alors capables de l'influencer ? Que donne la classification des espèces en fonctions de leur C. E. O. ? C'est à ces nombreuses questions que nous avons tenté de répondre ; on verra dans la discussion théorique qui synthétise l'ensemble de nos résultats, pourquoi nous avons été conduits à faire ces recherches.

#### **Historique.**

On trouve dans la littérature scientifique quelques indications sur les rapports liant la grandeur du coefficient d'éthyloxydation et des échanges chez les homéothermes.

La combustion de l'alcool éthylique serait chez *l'homme* de 100 mg. par kg.-heure environ. Cette valeur ressort soit des calculs de ROSEMAN basés sur les chiffres de GEPPERT [175 et 52], soit des expériences de HIGGINS [72], de BORNS-TEIN et LOEWY [21] où l'abaissement du quotient respiratoire fut utilisé. C'est aussi à une valeur voisine de 100 mg.

par kg.-heure qu'aboutissent les recherches de WIDMARK (méthode des alcoolémies) [214].

Chez le Chien, MELLAMBY [129] admet une oxydation de 140 mg. kg.-heure ; pour VÖLTZ et DIETRICH cet animal brûle 120 mg. par kg.-heure [205].

Chez le Rat, les expériences de PRINGSHEIM [168] faites par la méthode directe lui ont donné une valeur moyenne de 350 mg. par kg.-heure ; enfin chez la Souris blanche, M. NICLOUX en 1932 [161] trouve un coefficient d'éthyloxydation de 650 mg.

Le rapprochement de ces chiffres est intéressant, encore que les résultats rassemblés, obtenus par des expérimentateurs différents travaillant avec des méthodes diverses, ne puisse donner que des présomptions en faveur d'un parallélisme possible entre la grandeur des échanges et celle du C. E. O. Les opinions mêmes, professées par les auteurs qui ont recueilli ces données, interdiraient *à priori* d'en tirer plus qu'une indication ; WIDMARK en effet, admet que la valeur qu'il donne pour l'Homme peut varier du simple au double, tandis que M. NICLOUX présente le C. E. O. de la Souris comme une constante.

Quand nous disons que les résultats rapportés ci-dessus ont été recueillis dans les conditions les plus diverses, nous ne dépassons pas les faits. Age, sexe, conditions alimentaires du sujet, ne sont point fixés ni même pris en considération par les expérimentateurs qui sont loin de leur accorder une égale importance. L'état de repos des animaux, la température à la quelle sont faites les recherches, sont fréquemment inconnus. Mais ces constatations font penser que des recherches systématiques conduites dans des conditions rigoureusement comparables, sur des animaux dont les échanges seraient connus, pourraient permettre de mettre en évidence un parallélisme entre les échanges et le pouvoir d'oxydation vis-à-vis de l'éthanol.

# I. — Conditions expérimentales à réaliser pour la détermination du C.E.O. des différentes espèces d'homéothermes.

Comment choisir les conditions expérimentales à réaliser ? Pour nous guider dans ce choix, nous avons les enseignements fournis par nos nombreuses expériences préliminaires

faites dans des buts variés, et qui nous donnèrent les valeurs les plus diverses tant que nous n'opérâmes pas selon des règles mieux établies que celles dont s'étaient contentés nos devanciers. De ces essais se dégagèrent peu à peu les conditions les plus favorables à la comparaison des individus d'une même espèce — et par suite des espèces entre elles — du point de vue de leur aptitude à oxyder l'éthanol.

Comme on le verra, plusieurs de ces conditions n'ont pas, prises individuellement, une importance considérable ; en fait, elles forment un complexe que l'expérience nous a montré ne pas devoir être dissocié si l'on veut obtenir de bonnes concordances.

#### 1° DOSES D'ALCOOL A EMPLOYER ET MODE D'INTRODUCTION DANS L'ORGANISME.

Nous nous sommes arrêtés à la dose de 1 g.,5 d'alcool par kg., trop faible pour donner l'ivresse, suffisante cependant pour satisfaire durant plusieurs heures à la capacité maximale d'oxydation de l'éthanol par le sujet étudié ; avec une telle quantité, la valeur de l'alcoolémie ne tombe pas assez bas en fin d'expérience pour que le C. E. O. soit abaissé de façon notable.

Si on administre des doses plus fortes, on n'a pas — sauf exceptions que nous avons signalées dans la deuxième partie de notre travail — de consommations d'éthanol plus grandes ; mais à partir de 2 g.,5 par kg. apparaissent les effets de l'ivresse, c'est-à-dire la toxicité de l'alcool. Dans certains cas, pour des expériences durant plus de 3 heures, nous avons dû cependant atteindre chez le Rat la dose de 2 g. par kg. qui est encore fort bien supportée. La dose de 1 g.,5 par kilogramme a l'avantage de permettre chez cet animal une bonne coordination des mouvements compatible avec l'accomplissement du travail musculaire (marche forcée dans la roue) ; elle ne donne pas par ailleurs de vasodilatation périphérique forte avec chute de température.

Pour les raisons également exposées dans la seconde partie de notre travail, nous avons adopté l'injection intrapéritonéale ; elle évite les inconvénients de l'invasion brutale des centres nerveux, inévitable avec la voie intraveineuse. Au cours de nos recherches sur l'action dynamique spécifique, nous avons eu l'occasion de constater que l'injection intrapé-

ritonéale d'éthanol à 20 p. 100 dans du Ringer, ne donne pas d'augmentation sensible des échanges.

## 2° DURÉE DES EXPÉRIENCES.

Nous l'avons choisie assez grande par rapport à celle de la diffusion, mais pas trop longue pour que la chute de l'alcoolémie ne puisse retentir sur la vitesse d'oxydation : soit 90 à 120 minutes pour le Rat, et 120 minutes ou plus pour le Lapin.

## 3° TEMPÉRATURE.

La température de neutralité thermique propre à chaque espèce a été respectée dans toutes les recherches, et le sujet y était même adapté durant 18 à 24 heures avant l'expérience selon les cas.

## 4° TRAVAIL MUSCULAIRE.

Même si l'on réserve la possibilité d'une utilisation de l'alcool pour le travail musculaire, il n'en reste pas moins que le travail accélère considérablement la circulation capillaire et peut modifier ainsi puissamment la vitesse de diffusion par rapport à ce qu'elle est au repos. Nous avons donc immobilisé au maximum les sujets en expérience ; dans la période de maintien à la neutralité thermique, ils étaient souvent placés dans la cage même où devait avoir lieu la mesure des échanges qui ne permettait, vu ses dimensions exiguës, que de faibles mouvements.

## 5° ETAT DE NUTRITION.

Les expériences faites pour étudier la substitution de l'alcool aux autres aliments (v. page 142), d'autres également qu'on trouvera plus loin, nous ayant montré que la nature de l'aliment comburé au moment où l'on donne l'alcool agit beaucoup chez quelques espèces sur la vitesse d'oxydation de ce dernier, nous avons accordé à l'étude de ce facteur souvent négligé jusqu'ici une grande importance.

Nous avons pensé mettre tous les animaux à jeûn, ce qui nous plaçait dans les conditions mêmes requises pour la mesure du métabolisme de base ; mais ceci présentait quelques in-

convénients. La privation prolongée de nourriture, comme on le verra plus loin, fait baisser très fortement le pouvoir d'oxydation des homéothermes vis-à-vis de l'éthanol ; dès lors quelle durée de jeûne adopter ? De nombreuses expériences préliminaires auraient été nécessaires pour connaître, chez chaque espèce, à partir de quel moment le C. E. O. devient constant, et nous serions tombés sur d'autres difficultés. La rapidité avec laquelle on voit apparaître le quotient respiratoire des graisses est différente chez divers individus d'une même espèce, et surtout chez les diverses espèces quand on considère les\* petits mammifères. La Souris, par exemple, donne un Q. R. de graisse difficile à saisir, et le plus souvent accompagné lorsqu'il apparaît d'une chute de la température centrale.

En présence de ces difficultés, nous avons préféré remplacer cette condition par une autre : la combustion exclusive de glucides au moment de l'expérience. Vingt-quatre à quarante-huit heures avant la mesure, les sujets sont mis à un régime ne comportant que du pain azyme, matière hydrocarbonée très pauvre en azote et bien acceptée par les rongeurs. En outre, on donne à la sonde — ou à la pipette — aux animaux, 1 à 2 heures avant l'expérience, une solution concentrée de glucose (sirop) en quantité suffisante pour couvrir les échanges totaux durant 3 ou 4 heures ; de telles quantités de glucosé ont une action dynamique spécifique faible et fugace, terminée au moment où commence la combustion de l'alcool injecté à l'animal. Dans de telles conditions, la consommation d'importantes quantités de protides est exclue ainsi que leur action modificatrice de la vitesse de combustion de l'alcool, et tous les animaux sont saisis dans des états nutritifs identiques, marqués par le fait que leur Q. R. est toujours compris entre 0,90 et l'unité. *L'alcool se substitue donc toujours au même aliment.*

Au cours des mesures, l'alcool des émonctoires est intégralement recueilli et dosé avec l'alcool restant dans l'organisme. Pour éviter les causes d'erreur dûes à des gestations insoupçonnées, nous n'avons utilisé que *des mâles adultes* ; les comparaisons devant porter sur des individus de même espèce ont toujours été faites de préférence sur le Rat Wistar.

## II. — Résultats expérimentaux.

### A. FACTEURS MODIFIANT LE C. E. O. A L'INTÉRIEUR D'UNE MÊME ESPÈCE.

#### 1° Influence de la race.

Nos disponibilités de crédits ne nous ont malheureusement permis de travailler que sur deux races pures : Rats du « *Wistar Institute of Anatomy* » et Coqs consanguins « *Leghorn blancs* » provenant d'un même élevage.

Qu'il s'agisse de fixer la valeur du métabolisme de base ou du coefficient d'éthyloxydation d'une espèce, le plus grand intérêt s'attache à l'utilisation de races pures si l'on veut atteindre des valeurs constantes caractéristiques. Nous avons pu le vérifier en utilisant 3 souches de Rats blancs :

1° *Souche hollandaise* : Rats blancs tachés de noir à métabolisme très élevé, agités et agressifs. 2° *Souches parisiennes* de provenances variées à métabolisme également très élevé. 3° Rats blancs de race pure du *Wistar Institute*, animaux de mœurs extraordinairement douces, calmes, ayant un métabolisme de 30 p. 100 moins élevé que celui des deux autres races, fait que nous avons déjà signalé plus haut (voir tableau XVIII).

A l'intérieur de la race *Wistar*, chez des animaux ayant 3 mois au moins, et tous soumis au régime glucidique, nous avons trouvé des valeurs du C. E. O. allant de 250 à 330 mg. (échanges de 3,6 Cal. à 5 Cal.,0) alors que pour les Rats de souches indéterminées dans ces mêmes conditions, les chiffres allaient de 280 à 398, le métabolisme étant lui-même compris entre 4 et 6,5 Cal. selon les animaux. La race apparaît donc comme un facteur important, aussi bien pour déterminer la valeur du C. E. O. que celle du métabolisme de base. Par suite, lorsqu'on veut étudier l'influence d'un facteur quelconque sur des individus différents d'une même espèce, il faut autant que possible s'adresser à des races pures.

#### 2° Influence du sexe.

Quelques expériences consignées ci-dessous faites sur des Rats *Wistar* des deux sexes nés le même jour, font apparaître un coefficient d'éthyloxydation plus grand dans le cas de

la femelle. Il convient de souligner que le poids de ces rates est inférieur à celui des mâles ; lorsque les animaux ont atteint leur taille limite, les différences s'atténuent. Nos expériences sur ce point sont trop peu nombreuses pour permettre une conclusion ferme.

TABLEAU XXI.

*Influence du sexe sur le C. E. O. du Rat (souche Wistar), placé dans les conditions standard. Durée des expériences : 90 minutes.*

| Rats Mâles                                                     |                |                            | Rats Femelles |                |                            |
|----------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|---------------|----------------|----------------------------|
| N°                                                             | Poids<br>en g. | C.E.O.<br>en mg.<br>kg. h. | N°            | Poids<br>en g. | C.E.O.<br>en mg.<br>kg. h. |
| I. — Animaux tous nés le 15-4-35 et tués le 29-6-35 (84 jours) |                |                            |               |                |                            |
| 23.....                                                        | 235            | 333                        | 18.....       | 160            | 392                        |
| 24.....                                                        | 242            | 335                        | 19.....       | 165            | 411                        |
| 25.....                                                        | 233            | 327                        | 20.....       | 155            | 396                        |
| 14.....                                                        | 190            | 375                        | 21.....       | 158            | 394                        |
| 15.....                                                        | 208            | 323                        | 22.....       | 162            | 391                        |
| 16.....                                                        | 207            | 307                        |               |                |                            |
|                                                                | Moyenne.       | 333                        |               | Moyenne.       | 397                        |
| II. — Animaux âgés de 4 mois                                   |                |                            |               |                |                            |
| 201.....                                                       | 248            | 287                        | 260.....      | 226            | 301                        |
| 202.....                                                       | 223            | 273                        | 261.....      | 208            | 278                        |
| 203.....                                                       | 228            | 288                        | 262.....      | 234            | 312                        |
| 204.....                                                       | 225            | 284                        | 263.....      | 215            | 300                        |
| 205.....                                                       | 235            | 273                        | 264.....      | 229            | 288                        |
| 206.....                                                       | 242            | 251                        | 265.....      | 217            | 285                        |
| 207.....                                                       | 236            | 263                        |               |                |                            |
|                                                                | Moyenne.       | 274                        |               | Moyenne.       | 294                        |

### 3° Influence de l'âge.

Nos mesures n'ont porté évidemment que sur des animaux de race pure, Rats *Wistar* et Coqs *Leghorn* blancs.

#### a. Rats *Wistar* (mâles).

Les résultats obtenus sur cette espèce figurent dans le tableau XXII ci-contre. On voit qu'entre l'âge de 30 jours et de 4 mois, pour des conditions d'élevage identiques, la vitesse d'oxydation de l'éthanol diminue régulièrement avec l'âge et

passé d'une moyenne de 628 mg. kg.-heure au 30<sup>e</sup> jour à 274 pour les sujets adultes, en même temps que les échanges s'abaissent environ de 10 à 4 Calories.

TABLEAU XXII.

*Influence de l'âge sur le C. E. O. du Rat (souche Wistar) placé dans les conditions standard. Durée : 90 minutes.*

| N <sup>o</sup>                | Poids<br>en g | C. E. O.<br>en mg.<br>kg. h. | N <sup>o</sup>                | Poids<br>en g. | C. E. O.<br>en mg.<br>kg. h. | N <sup>o</sup>                | Poids<br>en g | C. E. O.<br>en mg<br>kg. h. |
|-------------------------------|---------------|------------------------------|-------------------------------|----------------|------------------------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------|
| 1 <sup>o</sup> Age = 30 jours |               |                              | 2 <sup>o</sup> Age = 35 jours |                |                              | 3 <sup>o</sup> Age = 44 jours |               |                             |
| 1                             | 53,5          | 573                          | 1 <sup>bis</sup>              | 72             | 489                          | 5                             | 160           | 412                         |
| 2                             | 79            | 695                          | 2 <sup>bis</sup>              | 65             | 505                          | 6                             | 132           | 402                         |
| 3                             | 51            | 583                          | 3 <sup>bis</sup>              | 67             | 495                          | 7                             | 128           | 426                         |
| 4                             | 68            | 660                          | 4 <sup>bis</sup>              | 67             | 521                          | 8                             | 138           | 438                         |
| Moy. = 628                    |               |                              | Moy. = 502                    |                |                              | Moy. = 419                    |               |                             |
| 4 <sup>o</sup> Age = 80 jours |               |                              | 5 <sup>o</sup> Age = 86 jours |                |                              | 6 <sup>o</sup> Age = 4 mois   |               |                             |
| 10                            | 232           | 366                          | 1 <sup>ter</sup>              | 240            | 321                          | 201                           | 248           | 287                         |
| 11                            | 220           | 377                          | 2 <sup>ter</sup>              | 247            | 341                          | 202                           | 223           | 273                         |
| 9 <sup>bis</sup>              | 247           | 309                          | 3 <sup>ter</sup>              | 242            | 341                          | 203                           | 228           | 288                         |
| 10 <sup>bis</sup>             | 222           | 379                          | 4                             | 255            | 299                          | 204                           | 225           | 284                         |
| 11 <sup>bis</sup>             | 252           | 313                          | 23                            | 235            | 333                          | 205                           | 235           | 273                         |
| 12 <sup>bis</sup>             | 235           | 371                          | 24                            | 242            | 335                          | 206                           | 242           | 251                         |
| 13 <sup>bis</sup>             | 237           | 300                          | 25                            | 233            | 327                          | 207                           | 236           | 263                         |
| Moy. = 345                    |               |                              | 14                            | 190            | 375                          | Moy. = 274                    |               |                             |
|                               |               |                              | 15                            | 208            | 323                          |                               |               |                             |
|                               |               |                              | 16                            | 207            | 307                          |                               |               |                             |
|                               |               |                              | Moy. = 330                    |                |                              |                               |               |                             |

On voit donc que chez le Rat l'âge est un des facteurs qui agissent le plus puissamment sur la valeur du C. E. O. la part prise aux échanges restant grossièrement de 50 p. 100 dans nos conditions expérimentales.

#### **b. Coqs Leghorn blancs.**

Nous avons mesuré le coefficient d'éthyloxydation dans les conditions standard décrites plus haut chez des Coqs *Leghorn* blancs d'un même élevage, âgés de six jours à deux ans. Les chiffres sont rassemblés dans le tableau XXII *bis* (voir hors texte) ; leur examen montre que nous avons affaire à un cas

différent de celui du Rat. Les jeunes Oiseaux de 6 jours mis à part chez lesquels à la dose de 1 g.,5 par kilog. l'alcool donne des effets toxiques, les valeurs trouvées sont du même ordre aux différents âges. L'objection qu'on peut faire à ces expériences, c'est que pratiquées sur des individus appartenant à une espèce sensible à la dose, avec une quantité uniformément égale à 1 g.,5 par kg., elles ne nous ont peut-être pas permis d'atteindre le C. E. O. maximal pour chaque âge étudié. Cette objection vaut certainement pour le cas du Coq adulte, où une dose de 2,5 par kg. donne des coefficients supérieurs de 30 p. 100 ; mais chez les jeunes animaux 1 g.,5 est une dose limite qu'on ne peut dépasser. C'est pourquoi nous nous y sommes tenus.

En moyenne avec 1 g.,5 par kilog. le pourcentage d'échanges couvert par l'éthanol est d'autant plus grand que l'animal étant plus âgé, son métabolisme est plus bas. Avant d'ériger en loi cette conclusion qui nous paraît intéressante et qu'illustre le tableau ci-dessous, nous ne nous cachons pas que de nombreuses expériences faites aux divers âges avec différentes doses seraient nécessaires.

TABLEAU XXIII.

*Pourcentage des échanges couvert par l'éthanol dans les conditions du métabolisme de base, en fonction de l'âge, et de la dose chez le Coq (Leghorn blanc).*

| N° animal             | Age      | C.E.O. en mg. kg. h. | M. de B. en Cal. kg. h. | Pourcentage des échanges couvert par l'alcool | Dose d'alcool par kg. et durée en minutes |
|-----------------------|----------|----------------------|-------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| P <sub>3</sub> .....  | 6 jours  | 240                  | 8,59                    | 19 p. 100                                     | 1 g.,5<br>100 à 120'                      |
| P <sub>11</sub> ..... | 33 jours | 338                  | 6,38                    | 37 p. 100                                     |                                           |
| P <sub>15</sub> ..... | 66 jours | 339                  | 4,83                    | 49 p. 100                                     |                                           |
| P <sub>23</sub> ..... | 18 mois  | 306                  | 2,83                    | 76 p. 100                                     |                                           |
| P <sub>27</sub> ..... | 18 mois  | 215                  | 3,18                    | 49 p. 100                                     | 0 g.,5, 70'                               |
| P <sub>23</sub> ..... | 18 mois  | 306                  | 2,83                    | 76 p. 100                                     | 1 g.,5, 100'                              |
| P <sub>26</sub> ..... | 18 mois  | 376                  | 3,00                    | 89 p. 100                                     | 2 g.,52, 65'                              |

Ces expériences préliminaires sur l'influence de l'âge, et qui nous ont paru mériter d'être poursuivies, classent les animaux en deux catégories. Chez une espèce insensible à la dose d'éthanol comme le Rat, le C. E. O. est plus grand quand l'animal est plus petit et décroît en même temps que ses échanges totaux dont l'alcool couvre constamment le même pourcentage. Chez une espèce sensible à la dose comme le Coq, la vitesse d'oxydation de l'éthanol indépendante de l'âge est sensiblement constante pour une dose donnée, en sorte que la part prise aux échanges totaux par ce composé va en augmentant lorsque l'animal vieillit.

#### *4° Influence des conditions nutritives.*

Au cours de ses importantes recherches sur la combustion de l'alcool dans l'organisme, MELLANBY (1919) arriva à la conclusion que la nature des aliments brûlés au moment de l'ingestion de cette substance, était sans influence sur la vitesse d'oxydation. Son élève SOUTHGATE (1924) puis WIDMARK (1933-1934) reprirent cette étude, le premier chez le Chien, le second chez l'Homme. Admettant comme un dogme inattaquable la constance de la vitesse d'oxydation de l'alcool pour un sujet donné, ils furent tous deux conduits, pour expliquer les faits observés, aux mêmes conclusions. Nous résumerons ici celles de WIDMARK [218 et 221]. Les glucides retardent la résorption de l'alcool, mais leur action est simple : la courbe des alcoolémies à partir de la concentration maximale coïncide avec la courbe obtenue chez le sujet à jeun. Les points C<sub>0</sub> et C' où elles coupent l'axe des ordonnées coïncident, tout l'alcool apparaît dans le sang, la concentration maximale est simplement obtenue plus tard et se trouve par suite être plus petite dans le cas où le sujet a ingéré des glucides.

Si le sujet reçoit un repas de viande ou ingère certains aminoacides, non seulement la vitesse de résorption de l'alcool diminue, mais encore la courbe d'alcoolémie post-résorptive reste à tout moment distincte et inférieure à celle du jeûne. La valeur de C' est beaucoup plus petite que celle de C<sub>0</sub> (voir figure 16 ci-contre). WIDMARK admet que la présence simultanée d'alcool et d'amino-acides dans le tube digestif amène une combinaison ou une transformation telle de l'alcool qu'il n'apparaît plus dans le sang et échappe à

l'oxydation. WIDMARK et SOUTHGATE sont obligés de faire appel à des phénomènes mystérieux pour interpréter leurs résultats.

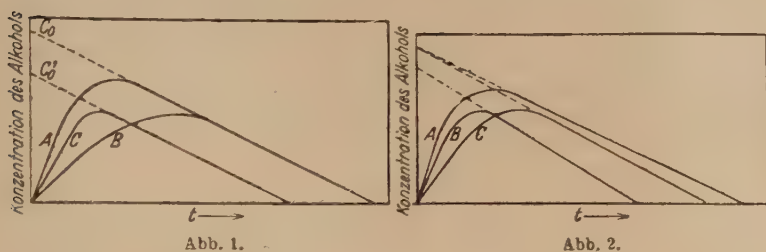


FIGURE 16. — D'après WIDMARK [221].

- A : courbes d'alcoolémie du Chien à jeun.  
 B de Abb. 1 et C de Abb. 2 : courbes de l'animal ayant ingéré des glucides.  
 C de Abb. 1 et B de Abb. 2 : courbes de l'animal ayant ingéré des protides.

Etant donné ce que nous avons dit dans le Chapitre III de la 2<sup>e</sup> partie à propos de l'emploi des courbes d'alcoolémie comme procédé d'estimation de l'alcool brûlé, nous ne pouvions accepter sans réserves ces conclusions, dans lesquelles il faut voir à notre avis une interprétation inexacte des faits.

Lorsque nous avons étudié la substitution de l'éthanol aux divers potentiels énergétiques chez le Lapin, nous avons vu que pour une durée et une dose données, le *pourcentage des échanges couvert* était le même quelle que soit l'alimentation. Comme après ingestion de protides les échanges étaient notablement plus élevés, ceci comportait donc une élévation du C. E. O, une influence sur la vitesse d'oxydation de l'aliment métabolisé au moment de l'administration d'alcool. Nous avons tenté de dégager cette influence dans le cas du Rat blanc *Wistar* et du Lapin.

#### a. Jeûne.

Chez le Lapin, que l'animal ait ingéré des glucides ou qu'il soit à jeun depuis 30 à 72 heures, les valeurs du C. E. O. sont voisines si la dose d'alcool administrée et la durée des expériences sont les mêmes. Un jeûne aussi court conduit au quotient respiratoire des graisses sans entraîner de perte de poids notable.

Nous avons étudié chez le Rat *Wistar* le retentissement d'un jeûne prolongé sur la valeur du coefficient d'éthyloxydation. Les individus utilisés étaient conservés à 26° avec de l'eau à discrétion. On peut voir dans le tableau XV hors texte que la valeur moyenne du C. E. O. qui était de 278 avec le régime glucidique tombe à 225 chez les individus du même élevage, ayant jeûné 36 heures et perdu au maximum 10 p. 100 de leur poids, soit une chute moyenne de 19 p. 100 du C. E. O.

TABLEAU XXIII *bis*.

*Influence de la durée du jeûne sur la valeur du C. E. O. du Rat (mâles souche Wistar).*

(Dose 1 g.,5 d'alcool dans péritoine ; durée 90' ; jeûne et expériences à 26°).

1° *Jeûne de 36 heures.* — (Voir Tableau XV)

Animaux { moyenne du } = 278 ;  
témoin { C. E. O. }

Animaux jeûneurs { Moyenne du } = 225.  
(perte de poids env. 10 %) { C. E. O. }

2° *Jeûne de 48 heures.* — (témoin et jeûneurs du même âge : 80 jours).

| Témoins       | Poids | C. E. O. | Animaux jeûneurs | Poids en g. |       | C. E. O.      |
|---------------|-------|----------|------------------|-------------|-------|---------------|
|               |       |          |                  | avant       | après |               |
| 10            | 232   | 366      | 5                | 265         | 226   | 195           |
| 11            | 220   | 377      | 6                | 230         | 202   | 252           |
| 12            | 243   | 312      | 7                | 252         | 219   | 192           |
| 13            | 218   | 325      | 8                | 247         | 213   | 209           |
|               |       |          | 9                | 230         | 201   | 189           |
| Moyenne = 345 |       |          |                  |             |       | Moyenne = 205 |

| 3° <i>Jeûne de 6 jours.</i> — Témoin et jeûneurs du même âge). |     |     |   |     |     |               |
|----------------------------------------------------------------|-----|-----|---|-----|-----|---------------|
| 1                                                              | 240 | 321 | 5 | 270 | 217 | 126           |
| 2                                                              | 247 | 341 | 6 | 230 | 188 | 167           |
| 3                                                              | 242 | 341 | 7 | 230 | 180 | 220           |
| 4                                                              | 255 | 311 | 8 | 240 | 195 | 199           |
|                                                                |     |     | 9 | 243 | 198 | 152           |
| Moyenne = 328                                                  |     |     |   |     |     | Moyenne = 173 |

Dans le tableau XXIII *bis*, on voit qu'après 6 jours de jeûne (perte de poids moyenne de 20 p. 100) la chute du coeffi-

cient est de 47 p. 100 environ. L'âge des sujets intervient, car les jeunes sont certainement plus sensibles ; en effet pour des Rats âgés de 80 jours, 48 heures de jeûne suffisent pour faire tomber le coefficient d'éthyloxydation de 345 à 205, soit un abaissement de 40 p. 100.

En bref, dès que le jeûne est suffisant pour entraîner une perte de poids il se révèle comme un puissant modificateur de la vitesse d'oxydation de l'éthanol, qui se trouve plus touchée que ne l'est le métabolisme de base ; celui-ci s'abaisserait dans le jeûne à 26°, selon BENEDICT de 14 à 30 p. 100 suivant les animaux après six jours. Cette réduction préférentielle de l'oxydation de l'alcool montre qu'un des constituants enzymatiques qui en assurent la combustion doit manquer prématurément.

#### **b. Protides.**

Ici les résultats obtenus chez le Rat et le Lapin sont différents.

*Cas du Rat.* — Chez des individus de race indéterminée à métabolisme élevé le régime protidique nous donnait des coefficients d'éthyloxydation très variables, atteignant parfois des valeurs exceptionnellement hautes (voir tableau XXIX des hors texte). Chez les Rats de la race *Wistar*, l'ingestion de viande, de peptone, de d-alanine aux doses employées, ne nous a jamais donné que des actions dynamiques spécifiques faibles (1) ne s'accompagnant d'aucun retentissement sur la valeur du C. E. O. Le tableau XV montre même avec ces animaux un abaissement moyen peu significatif de 7 p. 100.

*Cas du Lapin.* — Chez le Lapin au contraire lorsqu'on administre à la sonde soit une solution de peptone de WITTE représentant 4 à 6 g. de peptone sèche par kilog, soit 4 g. par kilog de d-alanine et que l'on donne de l'éthanol au moment où l'action dynamique spécifique se manifeste, on a une augmentation du C. E. O. importante et parallèle à celle des échanges, dont l'alcool couvre par suite un pourcentage voisin de celui qu'il assure dans le jeûne. Les expériences rassemblées dans le tableau XXIV hors texte mettent en évidence cette action des protides. Le tableau XXIV *bis* ci-contre en est un résumé démonstratif.

(1) L'augmentation des échanges n'atteignait que 20 p. 100 dans la période où elle se manifestait au maximum ; ces recherches seront publiées ailleurs.

TABLEAU XXIV *bis.*

*Effet de l'ingestion de protides sur la vitesse d'oxydation  
de l'alcool éthylique chez le Lapin.*

(L'alcool est donné en injection dans le péritoine ou la saphène).

| Régime                               | Dose d'alcool | Durée de l'expérience en minutes | C.E.O. en g. par kg. h. |
|--------------------------------------|---------------|----------------------------------|-------------------------|
| 48 h. de Jeûne .....                 | 1,5           | 353                              | 121                     |
|                                      | 1,51          | 339                              | 145                     |
|                                      | 1,49          | 337                              | 159                     |
| <i>Glucose</i> 3 h. avant l'alcool.. | 1,46          | 356                              | 115                     |
|                                      | 1,47          | 357                              | 130                     |
|                                      | 1,48          | 352                              | 155                     |
| <i>Peptone</i> 3 h. avant l'alcool.. | 1,50          | 346                              | 203                     |
|                                      | 1,49          | 338                              | 212                     |
| <i>d-Alanine</i> 3 h. avant l'alcool | 1,46          | 373                              | 232                     |
|                                      | 1,48          | 323                              | 260                     |
|                                      | 1,56          | 330                              | 244                     |
| <i>Glucose</i> 3 h. avant l'alcool.. | 1,50          | 147                              | 172                     |
|                                      | 1,50          | 129                              | 164                     |
| <i>d-Alanine</i> 3 h. avant l'alcool | 1,50          | 155                              | 299                     |
|                                      | 1,50          | 151                              | 283                     |
| <i>Glucose</i> 3 h. avant l'alcool.. | 0,50          | 136                              | 136                     |
|                                      | 0,50          | 143                              | 103                     |
| <i>d-Alanine</i> 3 h. avant l'alcool | 0,50          | 101                              | 228                     |
|                                      | 0,50          | 111                              | 162                     |

Pour faire ces expériences nous avons procédé de la façon suivante : les animaux soumis à des régimes variés mais définis selon les groupes, ont reçu par des voies d'introduction différentes, de l'alcool à la dose de 1 g.,5 par kg. Chez certains d'entre eux, on suivait l'évolution de l'alcoolémie par des prises de sang faites toutes les demi-heures. Tous les animaux étaient sacrifiés après des temps variables comparables pour chaque groupe, et le C. E. O. déterminé.

On peut voir, en comparant les Lapins qui ont reçu même quantité d'alcool par la même voie, et chez lesquels la durée

de l'oxydation était identique : 1° que par rapport aux animaux à jeun la quantité d'alcool oxydée par kg. chez les sujets recevant du glucose est tout à fait du même ordre ; 2° que les sujets recevant de l'alcool 3 heures ou plus après ingestion de peptone de Witte ou de d-alanine oxydent l'alcool avec une vitesse de 40 à 60 p. 100 plus grande que les animaux jeûneurs, ou recevant du glucose. Par ailleurs ce tableau souligne l'influence de la dose et de la durée de l'expérience sur la vitesse d'oxydation chez cette espèce.

On peut conclure de ces expériences que les résultats de SOUTHGATE [187] et de WIDMARK [218-221] dont nous avons fait mention s'expliquent très simplement si on admet que chez le Chien et l'Homme, comme chez le Lapin, la vitesse d'oxydation est beaucoup plus grande lorsque l'animal métabolise simultanément des protides, d'où la forme des courbes observée par ces auteurs ; nous avons retrouvé ces formes de courbes dans nos études sur l'évolution de l'alcoolémie chez les animaux ayant reçu des protides (voir fig. 10 à 14, pages 107 à 111).

Cette constatation présente, à notre avis, un grand intérêt théorique ; elle soulève la question de savoir si le couplage thermochimique, nécessaire pour la remontée au glucose des chaînes carbonées provenant de la désamination des protides, qu'invoque la théorie d'AUBEL et WURMSER, peut se faire aux dépens de l'énergie potentielle de l'alcool. Nous y reviendrons à propos de la discussion théorique de nos résultats. Nous ne retiendrons présentement de nos expériences que l'importance pour la détermination du coefficient d'éthyloxydation de l'état nutritif des animaux étudiés : jeûne pour le Rat, régime protidique chez le Lapin.

##### *5° Influence de l'accoutumance à l'alcool sur la valeur du coefficient d'éthyloxydation.*

Bien qu'il ne s'agisse pas ici à proprement parler d'un facteur physiologique, nous ne saurions passer sous silence l'effet de l'accoutumance sur la valeur du C. E. O.

La question est encore discutée d'une augmentation de la vitesse d'oxydation de l'éthanol chez les sujets accoutumés. WIDMARK [214] signale chez l'Homme des valeurs plus élevées du facteur  $\beta$  chez les individus usagers de boissons alcooliques que chez les abstinents ; SCHWEISHEIMER [180]

étudiant l'évolution des alcoolémies chez des sujets abstinents, buvant modérément de l'alcool, ou éthyliques chroniques, constate que pour des ingestions d'alcool identiques (en g. par kg.) le retour à l'alcoolémie normale peut se faire 2 fois plus vite chez les buveurs que chez les abstinents. PRINGSHEIM [68] trouve chez le Rat des coefficients d'éthyl-oxydation plus élevés — 380, 516, 508 — pour les accoutumés que pour les animaux normaux qui lui donnent 304, 352, 352, 356, 360. Mais dans ces expériences, les conditions de la recherche ne sont pas fixées avec la précision exigible et les animaux, de souches quelconques, peuvent présenter spontanément d'importants écarts du C. E. O. VÖLTZ et DIETRICH [206] chez le Chien trouvent que la part prise aux échanges par l'éthanol est la même chez les accoutumés et chez les abstinents (40 p. 100 environ du métabolisme basal).

En 1935, Jeanne LÉVY [121] dans un intéressant travail fait sur l'accoutumance du Rat aux poisons, et notamment à l'éthanol, a cru pouvoir conclure de ses expériences que l'oxydation n'en était pas augmentée par l'accoutumance. Nous ne pouvons nous rallier à cette conclusion, car les déterminations d'éthanol faites par l'auteur dans le sang et les tissus, à des temps variables après la dernière ingestion, n'ont ni le sens ni la valeur d'un coefficient d'éthyl-oxydation véritable. Un examen des tableaux X et XVIII du mémoire de Jeanne LÉVY justifie notre opinion (moyennes des teneurs en alcool chez les animaux normaux et accoutumés un même temps après l'ingestion). En effet :

1° A la 240<sup>e</sup> minute — moment des prélèvements terminant l'expérience — l'auteur constate les teneurs en alcool suivantes pour 100 g. de tissus :

|                              | Encéphale | Rein   | Foie   |
|------------------------------|-----------|--------|--------|
|                              | —         | —      | —      |
| Animaux abstinents . . . . . | 0,125     | 0,145  | 0,077  |
| Animaux accoutumés . . . . . | 0,097     | 0,093  | 0,064  |
| Soit des différences pour    |           |        |        |
| les accoutumés de . . . . .  | — 23 %    | — 35 % | — 16 % |

L'auteur admet que ces valeurs, fort différentes selon nous, sont les mêmes. La constante *r* de WIDMARK que nous avons montré être égale à 0,8 chez le Rat blanc nous permet de calculer à partir des teneurs du rein par exemple, la teneur

en alcool de l'organisme total, chez les deux types de Rats, en fin d'expérience. *a. Cas des abstinents :*

L'organisme entier contient  $1,45 \times 0,8 = 1,16$  p. 1000 d'alcool. La quantité d'alcool injectée était de 2 g.,16 p. 1000 ; les animaux ont brûlé en 2 heures  $2,16 - 1,16 = 1$  g. soit 0 g.,5 d'éthanol par kg.-heure.

*b. Cas des accoutumés :*

A partir de la teneur du rein on calcule une teneur de :  $0,93 \times 0,8 = 0$  g.,744 p. 1000 dans l'organisme. Ils ont reçu comme les précédents 2 g.,16 d'alcool p. 1000 ; ils ont brûlé  $2,16 - 0,744 = 1$  g.,416 en 2 heures soit 0,708 par kg.-heure. *Les Rats accoutumés auraient donc si on accepte ce calcul un coefficient d'éthyloxydation plus élevé que celui des abstinents de 40 p. 100.*

2° Si l'on examine les teneurs des organes en alcool établies par J. LÉVY pour les Rats abstinents et normaux à la 15<sup>e</sup> et à la 30<sup>e</sup> minute après l'ingestion, on voit qu'elles sont identiques pour certains organes, alors que l'oxydation s'y est évidemment poursuivie depuis le début de la résorption. Les moyennes des teneurs en alcool des organes ne renseignent donc pas sur sa vitesse d'oxydation.

3° Le calcul même qu'a fait J. LÉVY souligne à l'évidence que ses résultats\* expérimentaux ne permettent pas de voir si l'accoutumance agit sur la vitesse d'oxydation de l'alcool. Elle écrit en effet : « Tandis qu'à la 10<sup>e</sup> minute la quantité d'alcool circulant dans le sang représente 80 p. 100 de la valeur qui circule dans le sang 1 minute après l'injection, elle ne représente plus que 48 p. 100 2 heures après l'injection et 29 p. 100, après 4 heures. J'insiste sur le fait que chez l'animal accoutumé, comme chez l'animal normal, il y a presque identité entre les doses fixées par l'encéphale et les doses circulant dans le sang. De plus, les quantités d'alcool éliminées ou détruites qui sont maxima de la 8<sup>e</sup> à la 10<sup>e</sup> minutes diminuent progressivement ».

Si les quantités d'alcool fixées par l'encéphale et circulant dans le sang représentent fidèlement comme le veut l'auteur l'éthanol non oxydé, les coefficients d'éthyloxydation iraient en décroissant de la 1<sup>re</sup> à la 10<sup>e</sup> minute, de la 10<sup>e</sup> à la 120<sup>e</sup> minute, de la 120<sup>e</sup> à la 240<sup>e</sup> minute dans des proportions que le calcul montre énormes, et qui seraient respectivement comme 22 est à 3 et comme 3 est à 1,6. L'influence de la con-

centration des tissus en alcool sur la vitesse d'oxydation serait considérable chez le Rat alors que nos recherches nous permettent d'affirmer, comme on l'a vu, què le coefficient d'éthyl-oxydation de cette espèce en est indépendant dans de très larges limites.

La richesse des organes en alcool est donc un mauvais reflet de la teneur en alcool de l'organisme total, et d'autant plus mauvais qu'on l'utilise à un moment plus voisin de l'injection pour en tirer des déductions de cet ordre.

4° Le dernier argument de J. LÉVY serait, semble-t-il, que pour des quantités injectées de 2,16 par kilog, l'alcool serait entièrement éliminé de l'organisme des Rats accoutumés ou abstinents après 8 heures.

S'il faut 8 heures pour que le Rat abstinant brûle 2 g.,16 d'éthanol par kilog, il ne faudrait au Rat accoutumé que 5 h. 40 minutes si son coefficient d'éthyloxydation est de 40 p. 100 plus élevé que celui des normaux. Or, l'auteur n'a pas fait de dosages entre la 4<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> heures qui suivent l'introduction d'alcool dans l'organisme ; les résultats de telles déterminations éclaireraient singulièrement la question, sans la résoudre favorablement pour la thèse soutenue croyons-nous. En conclusion, il faut regretter que pour apporter au problème de l'accoutumance sa solution, Jeanne LÉVY n'ait pas conservé la technique adoptée en 1908 par PRINGSHEIM dont le principe reste le meilleur.

Pour notre part, nous n'avons fait que quelques expériences chez le Rat blanc de race pure (*Wistar*). Ces expériences sont fort coûteuses car beaucoup d'animaux meurent au cours de l'accoutumance : asphyxie au cours des ingestions forcées, indurations après les injections sous-cutanées multiples, adhérences après utilisation fréquente de la voie péritonéale. Quelques résultats de nos premiers essais figurent dans le tableau XXV page 165.

Les Rats ont reçu journellement de l'alcool durant 4 semaines ; ils étaient par ailleurs soumis au même régime que les animaux témoins. Trente-six heures avant l'expérience on les remettait au régime glucidique pur, à 26°, suivant la technique maintes fois exposée dans ce présent travail. Il ressort de nos chiffres que le C. E. O. moyen des Rats accoutumés est plus élevé de 30 p. 100 que celui des abstinents, qu'il soit déterminé sur le même individu avant et après l'accoutumance à l'alcool, ou sur des individus différents. Ici, cette dernière



Chez les Rats accoutumés nous n'avons fait la mesure des échanges respiratoires que dans 3 cas ; ils étaient de 15 p. 100 plus élevés que chez les témoins abstinents. L'alcool couvrait chez ces sujets 54, 55 et 58 p. 100 des échanges, soit en moyenne 12 p. 100 de plus que chez les Rats normaux témoins placés dans les mêmes conditions.

Si nos résultats sont encore trop peu nombreux pour être concluants, ils sont en faveur d'une augmentation de la valeur du C. E. O. apparaissant avec l'accoutumance. Il y aurait un grand intérêt à étendre ces recherches à d'autres espèces. L'étude de l'accoutumance et des variations du coefficient d'éthyloxydation qu'elle peut entraîner devrait s'accompagner constamment de mesures d'échanges. Chez certains grands alcooliques, on sait que les ingestions journalières d'alcool peuvent atteindre jusqu'à 400 g. — soit 2840 calories — sans que par les émonctoires soit rejetés plus de 2 à 5 p. 100 de cet alcool. Admettons une correction qui laisse 2700 calories disponibles ; l'alcool qui les fournira doit être oxydé. Or, comme il ne peut être utilisé ni dans le travail musculaire, ni pour la thermogénèse de réchauffement (ainsi que nous l'établirons plus loin), qu'il ne peut servir à couvrir qu'une partie des dépenses du métabolisme de base et à faire les frais du couplage de l'action dynamique spécifique des protides quand l'alcoolique en ingère (1), il faudrait admettre, outre une éventuelle augmentation du coefficient d'éthyloxydation, la possibilité d'une transformation de ce composé en sucre, puis en graisses. L'intéressante question de l'accoutumance est à reprendre et demanderait une étude spéciale.

\*

\*\*

Nous avons volontairement laissé de côté dans ce chapitre l'étude de l'influence, sur la vitesse de déshydrogénation de l'éthanol *in vivo* des deux facteurs qui augmentent le plus les échanges : le froid et le travail ; son intérêt était pour nous primordial du point de vue physiologique. Elle fait l'objet des chapitres IV et V. Pour l'intelligence de ce qui va suivre, disons de suite que ces facteurs sont *sans effets* sur le C. E. O.

Connaissant grâce à nos recherches les facteurs qui sont susceptibles de modifier la vitesse d'oxydation de l'éthanol dans une espèce donnée : dose, durée, âge, sexe, race, alimen-

(1) On sait que les grands éthyliques mangent très peu.

tation, nous sommes à même d'aborder l'étude du C. E. O. des différentes espèces en rapport avec les valeurs du métabolisme de base.

*B. Valeurs comparées du C. E. O. et du métabolisme de base chez quelques espèces homéothermes.*

Cette partie de notre travail a été faite en collaboration avec M. NICLOUX et G. SCHAEFFER (LE BRETON, NICLOUX, SCHAEFFER [105]). Une note préliminaire précédant la publication d'un mémoire en préparation en a résumé les résultats essentiels que nous rappellerons ici.

Les animaux étudiés étaient tous placés dans les conditions standard établies ci-dessus pages 149-151. Là où nous l'avons pu, nous avons utilisé des sujets de race pure ; le métabolisme basal était déterminé soit sur les mêmes individus, soit sur des sujets en tous points comparables. Le tableau 26 ci-dessous résume les résultats obtenus :

TABLEAU XXVI.

|                                     | Poids<br>en<br>grammes | Métabolisme<br>basal<br>(cal. kg./h.) | Coefficient<br>d'oxydation<br>(mg. kg./h.) | Ecart maxima<br>p. 100<br>autour<br>de la moyenne |       | Pourcentage<br>moyen des échanges<br>couvert | Sensibilité<br>de l'espèce à la dose |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------|--------------------------------------|
| Souris blanche (races variées)..... | 18- 28                 | 8 -10                                 | 550 <sup>(14)</sup>                        | +27                                               | -23   | 45                                           | —                                    |
| Rat blanc (souche Wistar)           | 200- 400               | 3,6- 5                                | 270 <sup>(17)</sup>                        | +11                                               | - 7   | 50                                           | —                                    |
| Cobaye (races variées)...           | 400- 800               | 2,8- 3,5                              | 209 <sup>(6)</sup>                         | +29                                               | -20   | 47                                           | +                                    |
| Lapin (races variées)....           | 2300-3800              | 1,6- 2,3                              | 176 <sup>(5)</sup>                         | +26                                               | -14   | 72                                           | ++                                   |
| Pigeon (races variées)...           | 230- 350               | 3,5- 4,5                              | 287 <sup>(6)</sup>                         | +22                                               | -12   | 50                                           | —                                    |
| Coq Leghorn blanc.....              | 1900-2350              | 2,5- 3                                | 308 <sup>(6)</sup>                         | + 5,5                                             | - 2,6 | 79                                           | ++                                   |

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de déterminations.

N.B. — Pour le Lapin, le C.E.O. a été déterminé par des expériences durant 120 à 130 minutes. Avec des durées plus courtes, on a un C.E.O. plus élevé, et il chevauche alors les valeurs de celui du Cobaye.

On voit que les conditions dans lesquelles il faut se placer pour déterminer le métabolisme de base et le C. E. O. étant strictement observées, les homéothermes étudiés se classent

dans 5 cas sur 6 dans le même ordre, qu'on les range d'après les grandeurs décroissantes de leur métabolisme de base ou de la vitesse avec laquelle ils peuvent oxyder l'éthanol. Le Coq Leghorn présente un écart notable puisque ses échanges étant les  $\frac{3}{5}$  de ceux du Pigeon, son C. E. O. est légèrement supérieur. Comment l'expliquer ?

A notre avis, d'autres exceptions apparaîtraient si nous avions étudié un nombre plus grand d'espèces. Elles s'interprètent si on examine la dernière colonne du tableau, les animaux oxydant l'alcool avec des vitesses indépendantes ou non de la dose injectée. Pour le Coq et le Lapin, 90 p. 100 des échanges peuvent être couverts par l'éthanol dans les expériences courtes, et 75 p. 100 dans les expériences de moyenne durée. Au contraire chez les espèces où le C. E. O. est indépendant de la concentration réalisée au niveau des tissus, comme le Rat, il n'y aura jamais plus de 50 p. 100 des échanges couverts par l'alcool. Ces faits expliquent le chevauchement constaté d'une espèce à l'autre quand les valeurs du métabolisme de base ne diffèrent pas de plus de 30 p. 100. Ce qui reste inexpliqué, c'est cette impossibilité où sont certaines espèces comme le Rat d'assurer plus de 50 p. 100 de leurs besoins énergétiques par la combustion de l'éthanol ; nous reviendrons sur l'interprétation de ce fait dans notre discussion générale, les expériences que nous allons exposer maintenant nous permettant alors de le faire.

---

## CHAPITRE IV.

---

### **La non-utilisation de l'alcool comme aliment énergétique dans la lutte contre le froid.**

---

Peu de physiologistes se sont attaqués à la solution de ce problème. Seul, LAUFBERGER [101] dans un travail paru en 1925 a comparé l'action des températures de 10° et de 29° sur le quotient respiratoire de Lapins ayant ingéré du glucose et de l'alcool ; il a constaté que le Q. R. s'abaisse d'une même valeur pour ces deux températures. Pour cet auteur, la combustion des deux substances augmenterait à 10° dans la même proportion ; l'éthanol serait donc utilisé dans la thermogénèse de réchauffement, mais non pas comme aliment thermogène préférentiel.

Les expériences sur lesquelles s'appuient les conclusions de LAUFBERGER sont critiquables ; les données numériques de cet auteur montrent pour le Lapin mis à jeun d'étranges variations du Q. R. se produisant de 30 en 30 minutes. Après l'ingestion de glucose, l'introduction d'alcool dans l'organisme ne modifie pas la valeur du quotient respiratoire pendant plus de 90 à 120 minutes, alors que la combustion totale des quantités mises en jeu demanderait environ 8 heures. Les calculs faits par LAUFBERGER, à partir de l'évolution du Q. R. sont donc peu susceptibles d'entraîner la conviction.

Nous ne rapporterons pas ici les expériences de TERROÏNE et BONNET [192] montrant l'utilisation de l'extra-chaaleur d'A. D. S. de l'alcool, dans la marge de la thermogénèse, puisque nous avons montré plus haut que l'éthanol n'a pas d'action dynamique spécifique.

En résumé, nous considérons le problème de l'utilisation de l'alcool comme potentiel énergétique dans la thermogénèse de réchauffement comme entièrement neuf.

## Recherches personnelles.

### A. EXPÉRIENCES FAITES SUR DES SUJETS DIFFÉRENTS.

#### 1° Expériences sur le Lapin.

En première approximation, la mesure de la consommation de l'alcool ne fut pas faite comparativement à la neutralité thermique et au froid sur le même sujet, mais sur des animaux de même espèce choisis aussi semblables que possible. Les conditions générales réalisées dans ces expériences et les détails de la méthode employée sont décrits dans la partie technique placée au début de ce travail. En bref, les Lapins utilisés avaient jeûné 48 heures ; ils recevaient 1 g.,5 d'alcool par voie péritonéale (dans le Ringer). Les témoins étaient maintenus à 24° ; les Lapins soumis au froid étaient tondus et laissés dans le réfrigérateur 2 h. avant l'expérience, afin de les saisir dans un état où la thermogénèse de réchauffement est importante. Ce procédé fut adopté parce que le réfrigérateur dont nous disposions (1) ne nous permettait pas de faire tomber la température de l'atmosphère des cages à mesure d'échanges au-dessous de + 4°, ce qui n'est pas une température très basse pour un homéotherme possédant une régulation physique aussi puissante que le Lapin. Les consommations d'alcool étaient mesurées par détermination directe du C. E. O. (distillation totale des sujets en fin d'expérience). Les résultats de ces recherches sont consignés dans le tableau XXVII.

On voit qu'en dépit d'augmentations des échanges allant de 50 à 150 p. 100, il fut impossible de voir aucune modification du coefficient d'éthyloxydation, aucun accroissement de la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme aux basses températures. Ce sont donc les autres potentiels qui font les frais de ces augmentations, et la part des échanges couverte par l'éthanol devient en conséquence proportionnellement plus petite dans la marge de la thermogénèse. Inutile de souligner que dans ces recherches comme dans toutes celles qui vont suivre, on n'a généralement pas fait de détermination du C. E. O. chez les sujets dont la température centrale avait

(1) Réfrigérateur Electrolux donnant une température réglable entre + 10° et — 10°.

fléchi au cours du refroidissement ; elles ne sont valables que si elles comportent le maintien de l'homéothermie.

TABLEAU XXVII.

*Influence du froid sur la valeur du C. E. O. chez le Lapin.*

(Tous les animaux ont jeûné 48 h. — 1 g.,5 d'alcool par kg. dans le péritoine).

| N°<br>du Lapin | Poids en g. | Température<br>de l'expérience | Durée<br>en minutes | C. E. O. | Métabolisme                   |                                  | Pourcentage<br>couvert par<br>l'alcool |                          | Températures<br>centrales<br>des Lapins |
|----------------|-------------|--------------------------------|---------------------|----------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|
|                |             |                                |                     |          | Basal<br>en Cal.<br>kg. heure | Au froid<br>en Cal.<br>kg. heure | du métabolisme<br>basal                | des échanges<br>au froid |                                         |
| Témoins        | 140...      | 2.320                          | 24°                 | 152      | 265                           | 2,29                             | —                                      | 82                       | —                                       |
|                | 150...      | 2.520                          | 24°                 | 161      | 265                           | 2,61                             | —                                      | 75                       | —                                       |
|                | 160...      | 2.670                          | 24°                 | 173      | 282                           | 2,10                             | —                                      | 94                       | —                                       |
| 120 (tondu)..  | 2.850       | 4°                             | 171                 | 147      | 1,70                          | 4,30                             | —                                      | 25                       | 38°3 → 37°8                             |
| 130 (tondu)..  | 2.290       | 7°                             | 161                 | 249      | 2,08                          | 4,016                            | —                                      | 44                       | 38°3 → 37°3                             |
| 170 (tondu)..  | 2.560       | 11°5                           | 165                 | 188      | 2,25                          | 3,41                             | —                                      | 38                       | 37°8 → 35°                              |
| 180 (tondu)..  | 2.760       | 11°5                           | 159                 | 250      | 2,21                          | 3,37                             | —                                      | 52                       | 37°8 → 37°                              |

## 2° Cobayes.

Quelques expériences faites sur le Cobaye *tondu ou non* ont absolument confirmé les résultats obtenus chez le Lapin ; contrairement à ce dernier animal, le Cobaye frissonne violemment aux températures auxquelles nous l'avons soumis. Le coefficient d'éthyloxydation n'en est pas modifié pour cela. Cette constatation est d'ailleurs en parfait accord avec les observations que nous avons faites à propos du travail musculaire, et qu'on trouvera plus loin. Voici quelques résultats obtenus sur cet animal. Tableau XXVII *bis*.

TABLEAU XXVII bis.

*Influence du froid sur la valeur du C. E. O. chez le Cobaye.*

(Animaux au régime glucidique. Dose 1 g.,5 alcool par kg. dans le péritoine).

| N°      | Poids<br>en g. | Durée de l'expé-<br>rience en min. | Température | C. E. O. | Métabolisme<br>en<br>Cal. kg. h. | p. 100<br>des échanges<br>couvert<br>par alcool |    |
|---------|----------------|------------------------------------|-------------|----------|----------------------------------|-------------------------------------------------|----|
| Témoins | 5              | 750                                | 192         | 25°5     | 208                              | 3,06                                            | 48 |
|         | 6              | 787                                | 215         | —        | 204                              | 2,93                                            | 49 |
|         | 7              | 815                                | 218         | —        | 205                              | 2,80                                            | 52 |
| Tondus  | 3              | 727                                | 212         | 12°      | 161                              | 6,21                                            | 18 |
|         | 4              | 820                                | 212         | 12°      | 141                              | 6,22                                            | 16 |

### 3° *Souris.*

Ce rongeur n'est pas utilisable pour les recherches du genre de celles que nous décrivons ici. Chez cet homéotherme imparfait, la température centrale tombe très facilement au froid ce qui abaisse instantanément, conformément à la loi de VAN'T HOFF la valeur du C. E. O. Nous ne rapporterons ici que deux exemples où, exceptionnellement, la chute de la température rectale ne fut pas trop grande :

*Souris ayant reçu 1 g.,5 d'éthanol par kg. dans le péritoine après 48 heures de régime glucidique. Durée des expériences 90'. —*

Toutes les Souris sont des mâles de même souche.

C. E. O. des témoins = 675, 683, 652, 693.

C. E. O. des animaux soumis au froid (10°) :

643 (température centrale 38° → 36°)

667 (température centrale 37°5 → 36°5)

### 4° *Rat.*

C'est sur le Rat que nous avons fait les recherches les plus nombreuses et les plus variées. Cette espèce était en effet une des plus intéressante puisque chez elle, dans la lutte contre le froid la régulation chimique prend une part prépondérante.

Les recherches de F. G. BENEDICT et de Grâce MAC LEOD (1) ont établi que pour chaque abaissement de 1° de la température extérieure (au-dessous de 27°) les échanges augmentent de 5 p. 100.

Dans nos premières expériences nous avons utilisé des animaux de souches indéterminées.

Les recherches étaient conduites de la façon suivante : des Rats blancs, ayant tous jeûné durant 17 à 20 heures à 26°, recevaient en injection *sous-cutanée* la même dose d'alcool, soit 2 g. par kilog. (en solution à 20 p. 100). Chez les animaux témoins et ceux soumis au froid, la durée d'oxydation de l'alcool était toujours la même. Les Rats injectés étaient introduits dans des cages à échanges respiratoires traversées par un courant d'air ; à la sortie, les vapeurs d'alcool émises par les poumons étaient quantitativement captées par des barboteurs appropriés. Les cages des Rats témoins étaient placées à l'étuve à 26°, et celles des sujets soumis au froid dans un réfrigérateur à température constante. Ces derniers animaux étaient d'ailleurs accoutumés au froid 2 heures avant l'injection. Les Rats qui, sous l'influence combinée de l'alcool et du froid, présentaient une baisse de la température centrale, étaient exclus. Environ 70 minutes après l'injection, les animaux étaient sacrifiés, rapidement broyés dans l'acide picrique saturé ; l'alcool provenant des divers émonctoires était ajouté au liquide de broyage. La distillation était faite selon la technique de NICLOUX (microméthode) et l'alcool dosé sur deux parties aliquotes identiques du distillat. Le tableau ci-joint XXVIII donne quelques-uns des chiffres obtenus ; les quantités d'alcool oxydées sont exprimées en grammes par kilogramme-heure.

Ces premiers résultats sont très nets : pour un abaissement de température du milieu allant de 27° à 7° et pouvant augmenter de 100 p. 100 les échanges du Rat, les quantités d'alcool brûlées par kg.-heure restent inchangées. Par suite alors que pour les conditions de dose et de durée étudiées, l'alcool couvrait chez les Rats de cette espèce placés à la neutralité thermique, 50 p. 100 environ des échanges, il n'en couvre plus que 25 p. 100 chez les animaux soumis au froid.

(1) F. G. BENEDICT et GRACE MAC LEOD. — *Journ. of. Nutrition*, 1929, Vol. 1, p. 336.

TABLEAU XXVIII.

*Action du froid sur le C. E. O. du Rat blanc (souche indéterminée).*

| Rats à la neutralité thermique (27°) |                                  |                                                  | Rats soumis au froid |                       |                                  |                                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|
| Poids des Rats en g.                 | Durée de l'expérience en minutes | C. E. O. (consommation d'alcool en g. par kg./h. | Poids des Rats en g. | Température des cages | Durée de l'expérience en minutes | C. E. O. (consommation d'alcool en g. par kg./h. |
| 158                                  | 64                               | 0,384                                            | 165                  | 8°                    | 61                               | 0,351                                            |
| 165                                  | 67                               | 0,350                                            | 160                  | 6°                    | 70                               | 0,353                                            |
| 180                                  | 70                               | 0,360                                            | 177                  | 5°                    | 72                               | 0,322                                            |
| 206                                  | 80                               | 0,391                                            | 201                  | 4°                    | 79                               | 0,399                                            |
| 210                                  | 62,5                             | 0,410                                            | 217                  | 7°                    | 61,5                             | 0,344                                            |
| 225                                  | 72                               | 0,355                                            | 220                  | 8°                    | 70                               | 0,360                                            |

B. EXPÉRIENCES FAITES SUR UN MÊME SUJET.

*Rat blanc de souche Wistar.*

A nos yeux les expériences du type de celles que nous venons de relater étaient passibles de quelques critiques. Il nous est souvent arrivé, nous l'avons dit, sur des Rats qui n'étaient pas de race pure, même alors qu'on les maintenait dans des conditions de régime aussi identiques que possible, de rencontrer des individus dont le C. E. O. s'écartait notablement de la moyenne sans qu'on put déterminer la cause de telles anomalies. D'autre part dans ces premières recherches l'éthanol avait été donné par voie sous-cutanée, le froid, par la vasoconstriction périphérique qu'il provoque, avait pu modifier les conditions de la résorption et masquer une éventuelle augmentation de la vitesse d'oxydation.

Etant donnée l'importance théorique que nous attachions à ces recherches, nous avons essayé de les vérifier dans d'autres conditions expérimentales en utilisant cette fois des Rats de race pure rigoureusement comparables (souche du « Wistar Institute ») et en leur donnant l'alcool par voie péritonéale. *Sur un même individu* on déterminait le coefficient d'éthyl-oxydation à la neutralité thermique, puis au froid, de la façon suivante :

*Détermination du C. E. O. à la neutralité thermique.*

Les Rats reçoivent un régime purement hydrocarboné pendant 48 heures (dont les 24 dernières heures à 26°). Deux heures avant l'administration d'alcool on leur donne à la pipette 2 cm<sup>3</sup> d'une solution de glucose à 40 p. 100. On leur injecte dans le péritoine 1 g.,5 d'alcool par kg. (solution à 20 p. 100 dans le Ringer). Après 2 heures de séjour à 26° on fait une ponction cardiaque de 0 cm<sup>3</sup>,500 de sang qui suffit pour deux submicrodoses d'alcool. La concentration de l'alcool dans le sang, multipliée par le facteur *r* de répartition dans l'organisme (0,80 pour ces conditions ; voir tableau XV des hors texte) donne la teneur par kg. d'animal. L'alcool oxydé s'obtient par différence entre l'alcool injecté et l'alcool restant dans l'animal. On a donc facilement le C. E. O. Cette détermination peut être faite 2 fois à 8 jours d'intervalle, on élimine les animaux chez lesquels les deux mesures n'ont pas donné une bonne concordance.

*Détermination du coefficient d'éthyloxydation du même individu soumis au froid.*

Après 10 jours de repos, le Rat est mis à nouveau au même régime, et dans les mêmes conditions que ci-dessus. On détermine ses échanges par la méthode de HALDANE, puis on lui donne de la solution de glucose ; on le laisse s'accoutumer ensuite durant 2 heures à la température basse qu'il va subir ; on lui injecte enfin dans le péritoine la même quantité d'alcool que lors de la première expérience. Il est alors soumis au froid pendant 2 heures durant lesquelles on mesure ses échanges. On le sacrifie ; on détermine directement l'alcool non oxydé et le C. E. O. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau XXVIII *bis* (en hors texte) ; leur examen montre que dans ces conditions — à l'abri pensons-nous de toute critique — les augmentations d'échanges provoquées par le déclenchement de la régulation chimique ne conduisent jamais à une augmentation du C. E. O.

CONCLUSION.

Chez tous les homéothermes étudiés, l'augmentation d'échanges que provoquent les températures inférieures à la

neutralité thermique n'entraîne aucune augmentation dans la vitesse avec laquelle l'éthanol est brûlé par kg.-heure. Si on exagère la consommation d'énergie chez le Lapin en le soumettant au froid après la tonte, si on étudie des espèces chez lesquelles le frisson musculaire ajoute ses effets à ceux de la régulation chimique simple — comme le cobaye —, on ne voit jamais d'augmentation du coefficient d'éthyloxydation. La preuve de ce fait est aussi bien apportée par la comparaison des effets du froid sur des individus différents appartenant à une même espèce, que par celle d'un même sujet soumis à deux températures.

Puisque, en dépit des fortes augmentations d'échanges dues à la lutte contre le refroidissement, la vitesse d'oxydation de l'alcool n'est pas modifiée, la part qu'il prend aux échanges devient d'autant plus petite que la calorification est plus grande. *L'alcool est un type d'aliment non thermogène, nullement utilisé dans la lutte contre le froid.* Il se présente comme une substance dont l'oxydation est *non réglable* et indépendante de la valeur des combustions totales. Nous reviendrons, à la fin de ce travail, après l'étude du rôle de l'éthanol dans le travail musculaire, sur l'importance théorique de cette conclusion.

---

## CHAPITRE V.

---

### Le problème de l'utilisation de l'alcool dans la contraction musculaire.

### Démonstration directe de la non-utilisation de l'alcool éthylique comme source d'énergie pour le travail.

---

#### I. — Historique.

L'alcool est-il une substance dont l'énergie soit utilisable en vue de fournir du travail musculaire ? C'est là une question discutée depuis plus de 30 ans et qui, en 1933, n'avait pas encore trouvé sa solution définitive ainsi qu'il ressort des conclusions d'une revue critique faite à cette date par THORNE M. CARPENTER [30].

Etant données les recherches que nous poursuivions, la question était pour nous d'un grand intérêt. En recourant aux mémoires originaux, nous avons pu facilement nous convaincre de la confusion régnant dans les résultats expérimentaux des physiologistes qui ont abordé ce problème ; pour être nombreuses, les recherches faites n'en sont pas moins d'intérêt médiocre pour la plupart ; tantôt les techniques mises en œuvre sont insuffisantes, tantôt les questions sont mal posées et la fermeté des conclusions peu justifiée par la fragilité des résultats qui les étayent.

Les auteurs ont le plus souvent — qu'il s'agisse de travaux anciens ou récents — mal délimité la position du problème ; ils ont cherché le plus souvent à démontrer *que l'alcool est oxydé chez le sujet qui travaille* ; là n'est pas la question puisque l'éthanol est déjà brûlé dans les conditions du repos ; ce qu'il s'agit de démontrer c'est qu'il en est brûlé une quantité *plus grande* du fait des contractions musculaires, et qu'il est par suite utilisable pour la production d'énergie cinétique.

*Quelle que soit la technique employée, il faudra donc toujours que l'expérience comporte la comparaison des quantités d'alcool brûlées dans le repos et dans le travail.*

Disons tout d'abord que les travaux faits par quelques auteurs sur les organes isolés : cœur de Chien, de Chat, cœur ou muscle de Grenouille maintenus en vie par des perfusions appropriées (DIXON [38], HAMILL [69] ; FLEISCHMANN [49] ; FISCHER [48]), sont incapables tels qu'ils ont été conduits, d'apporter une réponse au problème posé puisqu'ils ne permettent pas de comparer la consommation d'éthanol dans un même muscle au travail et au repos. A ce vice fondamental, s'ajoute le plus souvent le fait que les techniques de dosage sont mauvaises, que les pertes par évaporation n'ont pas été entièrement évitées, etc.

Lorsqu'il s'agit du travail effectué par l'Homme ou les animaux il importe tout d'abord de prendre en considération que durant l'activité musculaire l'élimination d'alcool *en nature* par les émonctoires, et notamment par le poumon, augmente. Cette question a été jadis bien étudiée par VOLTZ et BAUDREXEL notamment en 1913 [203]. Ces auteurs ont montré que si 3 p. 100 de l'alcool ingéré échappent à l'oxydation par élimination simple durant le repos, 15 p. 100 sont rejetés, surtout par suite de l'accroissement de la ventilation pulmonaire, si la dose d'alcool ingérée est forte et le travail intense et soutenu (expériences faites sur le Chien). Dans le travail modéré nous n'avons pas trouvé d'élimination excédant 4 p. 100 ; NYMAN et PALMLÖW [164] trouvent également des éliminations de cet ordre.

L'oxydation de l'éthanol au cours du travail musculaire a été étudiée par 3 méthodes différentes.

#### 1° RECHERCHES BASÉES SUR LES VARIATIONS DE L'ÉLIMINATION AZOTÉE.

Ces travaux sont surtout dus aux élèves de ROSEMAN : KRIEGER [94] puis SOMMERKAMP [185]. Ils utilisent l'étude des éliminations azotées pour conclure à l'utilisation de l'alcool éthylique dans le travail musculaire. Nous ne pouvons, après examen de leurs mémoires, que nous rallier à l'opinion de CARPENTER qui considère que ces expériences sont les moins significatives de toutes celles où le problème qui nous occupe a été abordé.

KRIEGER donne à un sujet une ration de 1855 Calories à peine suffisante pour couvrir les besoins d'énergie du repos. Le sujet fait un travail quotidien équivalent à 729 Calories sans qu'on augmente la ration, ce qui entraîne un bilan négatif d'azote ; la même expérience est ensuite refaite mais en ajoutant à la ration une quantité de vin contenant 736 Calories sous forme d'alcool. La balance azotée devient légèrement positive. L'auteur en conclut à l'utilisation de l'alcool dans le travail musculaire ! Il est pourtant évident que les 736 Calories de l'éthanol ne représentant que 39 p. 100 de *la ration de repos*, ce corps s'est substitué à d'autres potentiels alimentaires, comme cela se serait produit au repos, rendant ainsi une partie isodynamique de la ration disponible pour le travail. Dans la ration sans alcool, le sujet s'adressait à ses réserves, d'où une augmentation de l'élimination azotée. Il est curieux, ROSEMANN ayant un des premiers insisté sur le rôle énergétique de l'alcool et calculé la part des échanges qu'il peut couvrir chez l'homme au repos, que ce soit un de ses élèves qui ait pu donner aux expériences que nous venons de relater une telle interprétation !

On n'est pas moins surpris de voir SOMMERKAMP [185] autre élève de ROSEMANN, conclure d'une série de recherches analogues qu'elles constituent une preuve décisive de l'utilisation de l'alcool. Analysons brièvement ce travail : l'auteur détermine sur l'Homme la valeur de l'élimination azotée urinaire de 2 heures en 2 heures, soit au repos, soit au travail, tantôt dans le jeûne, tantôt après ingestion de glucose ou d'alcool. Les éliminations urinaires sont régularisées dans tous les cas par des ingestions de volumes d'eau connus. Dans les 6 cas, les éliminations azotées sont ainsi établies ; l'auteur constate que l'azote total urinaire augmente après le travail dans le cas du jeûne, qu'il augmente moins après ingestion de glucose, et moins encore si l'alcool remplace le glucose. « L'énergie chimique potentielle de l'alcool vaut donc celle du glucose pour l'accomplissement du travail musculaire ». En toute logique, pensons-nous, SOMMERKAMP devrait même dire qu'elle vaut plus... Pour l'auteur, la quantité de travail fourni n'a pu l'être aux dépens des autres potentiels brûlés à côté de l'éthanol. En considérant de près les chiffres d'élimination azotée de SOMMERKAMP, on voit qu'en réalité dans la période précédant l'ingestion d'alcool ou de glucose *elle n'était pas constante* pour un même sujet étudié dans la

même période horaire. Plus encore : les deux expériences-témoins concernant le travail fait à jeun donnent des courbes d'élimination azotée si différentes, que celles des expériences conduites avec alcool ou glucose se placent entre elles !

Alors même que le raisonnement fait par l'auteur s'appuierait sur de bonnes valeurs expérimentales, il resterait fort indirect. Que l'alcool puisse épargner les aliments azotés chez l'Homme à jeun, au travail comme au repos, nul n'en doute. Ce qui est en question c'est la proportion dans laquelle il parvient à les épargner dans les deux cas.

Nous ne pouvons que nous ranger à l'opinion de CARPENTER : *cette première série de recherches ne démontre rien.*

## 2° RECHERCHES BASÉES SUR L'ÉTUDE DES VARIATIONS DU QUOTIENT RESPIRATOIRE.

Nous avons démontré plus haut que, même en se plaçant dans les conditions les plus favorables, la détermination des quantités d'alcool oxydées à partir des modifications du quotient respiratoire était parfois sujette à d'importantes erreurs. Il ne faut donc pas s'étonner que l'emploi de cette technique en dépit du nombre et de la qualité des travaux exécutés, n'ait pu conduire à des démonstrations décisives.

La méthode consiste à mesurer les quotients respiratoires au cours du repos, puis du travail, avec ou sans ingestion d'alcool. De nombreux auteurs ont utilisé comme régime sans alcool une ration mixte ; des travaux moins nombreux ont été réalisés après ingestion de glucose ; ceux-là seuls, comme nous l'avons vu, pourront peut-être fournir des conclusions dignes de crédit.

On doit à CHAUCHEAU [36-37] le premier travail étendu sur cette question ; l'auteur avait conclu de ses recherches que si l'organisme est « saturé » (?) d'alcool, cet alcool ne peut être utilisé comme source d'énergie ni dans le repos, ni dans le travail. Fausse dans le premier cas, cette affirmation ne pouvait qu'être suspecte à propos du second. Les recherches de CHAUCHEAU ne sont donc pas probantes.

Les travaux bien connus de DÜRIG [41] (1906), ont été faits sur l'Homme avec l'appareil de ZUNTZ-GEPPERT. Il mesure les échanges et le Q. R. après ingestion d'un même repas additionné ou non d'alcool pendant une ascension. La mesure des Q. R. ne commence qu'une heure après l'ingestion, alors que

la marche ascensionnelle suit immédiatement la prise d'alcool. Comme DÜRIG ne voit que peu ou pas d'effet sur le quotient respiratoire, il en conclut que l'alcool a été brûlé durant cette première heure, alors que, le repas comportant du pain, la résorption de l'alcool est à peine finie à ce moment comme le fait remarquer CARPENTER. Personnellement, nous serions plutôt tentés de conclure des travaux de DÜRIG que l'absence d'effets sur le Q. R. est due au fait qu'un très faible pourcentage des échanges se trouve couvert par l'alcool durant le travail.

V. HOOGENHUYZE et NIEUWENHUYZE [79] en 1913 ont étudié avec la même technique l'évolution du quotient respiratoire chez l'Homme (repos ou travail après un repas mixte comportant ou non de l'alcool). Ils observent une chute plus grande du Q. R. au repos (de 0,87 à 0,75 ; de 0,91 à 0,72) qu'au travail (de 0,82 à 0,88 ou 0,84 ; de 0,85 à 0,78). Durant l'exercice, il y a une diminution des échanges pour les sujets recevant de l'alcool, par rapport à ceux qui n'en reçoivent point. Les auteurs pensent avoir démontré par leurs recherches que l'éthanol est utilisé comme source d'énergie dans le travail, et que grâce à son oxydation le travail est même plus économique. Il est difficile de se rallier à leur opinion. La chute du Q. R. au repos après ingestion d'alcool est bien une preuve qu'il s'oxyde mais la *diminution* de cette chute durant le travail semble donner simplement en toute logique, la preuve que la part prise aux échanges par l'alcool est ici beaucoup plus faible.

Les expériences de VIALE et GIANTURCO (1922) ne sont pas plus convaincantes, non plus que celles de HITCHCOCK et KRAFT [78] dont la critique serait facile, mais sans profit pour nous.

Les expériences faites par F. MEYER [134] en 1931, ont conduit cet auteur à admettre que l'alcool *n'était pas utilisé* dans la contraction musculaire. Employant des quantités importantes d'éthanol, il a mesuré les échanges par la méthode de DOUGLAS. Pour lui, il n'y a pas de modifications du quotient respiratoire ; le travail effectué est tel que si durant l'activité l'éthanol était brûlé avec la même vitesse qu'au repos, ce potentiel couvrirait seulement 9 p. 100 des échanges. Avec cette proportion il ne fallait évidemment pas s'attendre à un abaissement important du Q. R. mais il est d'autre part curieux — et CARPENTER le souligne — qu'ayant ingéré

3 g. d'alcool par kilog, un sujet — même accoutumé — puisse faire un travail de 700 Kg.-mètre par minute !

Dans toutes ces recherches, les Q. R. déterminés avant l'ingestion de l'alcool sont mixtes. Examinons maintenant les rares travaux où les sujets brûlaient des glucides au moment de l'ingestion. BRECHMANN [23] (1925-1927) admet que l'alcool est utilisé en plus grande quantité au cours du travail musculaire mais le pourcentage des échanges qu'il couvre est plus faible qu'au repos. Comme le fait remarquer CARPENTER, les deux mémoires de BRECHMANN sont sujets à caution puisqu'après ingestion de glucides les Q. R. sont les mêmes qu'après 12 h. de jeûne et qu'en l'absence d'alcool le travail fait baisser les quotients respiratoires.

En 1934, dans une communication préliminaire, RAPPORT, CANZANELLI et GUILD [169] concluent de leurs recherches que l'alcool n'est pas utilisé dans le travail. Chez des Chiens ayant ingéré un régime normal, un régime enrichi soit en glucides, soit en lipides, l'administration d'alcool au repos donne « un Q. R. caractéristique de l'oxydation de ce métabolite » ; au contraire si l'animal travaille, l'ingestion d'éthanol ne modifie pas le Q. R.

Nous avons volontairement laissé de côté dans cet exposé, les excellentes expériences d'ATWATER et BENEDICT qui, étant données les faibles quantités d'alcool mises en jeu (5 p. 100 de l'énergie de la ration), ne peuvent permettre de savoir s'il y a ou non utilisation en vue de production d'énergie cinétique.

### 3° RECHERCHES BASÉES SUR LA CONSIDÉRATION DES COURBES D'ALCOOLÉMIE.

Dans ce troisième groupe de recherches, le désaccord est aussi grand entre les auteurs que dans les deux précédents.

En 1903, GRÉHANT [62] avait constaté qu'au cours du travail musculaire l'abaissement de l'alcoolémie était plus rapide chez le Chien que pendant le repos. Il fit deux expériences, dans l'une la chute d'alcoolémie était de 0 cm<sup>3</sup>,02 et 0 cm<sup>3</sup>,04 (par 100 cm<sup>3</sup> de sang) avant la période d'activité et 0,05 pendant le travail, dans l'autre la chute était de 0,029 ou 0,0285 avant et de 0,055 pendant le travail. L'auteur concluait que le travail musculaire favorise la disparition de l'éthanol.

Par l'étude des courbes d'alcoolémie du Chien au repos ou

au travail, MELLANBY [129] est arrivé à une conclusion eclectique mais très personnelle : pour lui l'alcool n'est pas utilisé au cours de l'activité quand l'animal en reçoit une dose élevée (3 g.,28 par kg.), mais si on ne lui en donne que 2 g. par kg. il l'utilise en vue du travail et d'autant mieux que la dose est plus faible.

Pour MILES [139-140] le travail n'affecte ni les alcoolémies ni les alcooluries même quand les doses d'éthanol sont plus faibles que 0 g.,5 par kg. Par contre GALAMINI (1929) étudiant l'évolution des alcoolémies chez un Homme ayant reçu 0 g.,5 d'alcool par kg., constate une concentration de 50 p. 100 plus faible dans le sang au cours d'un travail modéré qu'au repos. Chose curieuse devant cette constatation et contre toute logique, il en conclut à une non-utilisation de l'éthanol.

En 1930, CASSINIS et BRACALONI admettent que ce potentiel énergétique peut couvrir les frais du travail musculaire. Ils prennent comme test la valeur de l'alcoolémie maximale, et le moment où elle est atteinte chez un sujet au repos ou en activité.

Dans la revue critique à laquelle nous avons fréquemment fait allusion, CARPENTER [30] considère que son mémoire de 1929 apporte des *présomptions* en faveur d'une utilisation de l'alcool dans le travail musculaire : quand des Poules respirent dans une atmosphère saturée de vapeur d'alcool, la concentration trouvée dans leurs tissus est d'autant plus faible qu'elles sont plus agitées. Nous avons dit dans le chapitre du présent travail consacré à la diffusion, le peu de constance des résultats de cet auteur. Ils sont encore moins acceptables en ce qui concerne l'utilisation dans le travail, que pour l'étude de la répartition dans l'organisme car il est impossible de connaître les quantités d'éthanol absorbées par chaque animal durant l'expérience.

En conclusion de sa revue, CARPENTER admettait en 1933 que bien des faits étaient en faveur de l'utilisation de l'éthanol dans la contraction musculaire mais qu'aucun travail n'apportait de preuves décisives. Quelques mois plus tard, en collaboration avec LEE et BURDETT [31] il revenait sur cette opinion. Dans une communication préliminaire sur l'évolution de l'alcoolémie chez l'Homme au repos ou au travail, il concluait que l'activité musculaire n'influe pas sur la vitesse de disparition de l'éthanol et que les courbes d'alcoolémies sont les mêmes qu'au repos.

NYMAN et PALMLÖW [164] ont calculé la valeur de la constante  $\beta$  de WIDMARK chez des sujets au repos ou au travail, et l'ont trouvée identique dans les deux cas. (Repos : chute d'alcoolémie par minute de 2 mg.,3 ; dans le travail, chute de 2 mg.,35).

Ainsi donc : GRÉHANT, MELLANBY, GALAMINI, CASSINIS et BRACALONI, CARPENTER (1929) constatent une influence du travail sur l'évolution des courbes d'alcoolémie, ou la concentration des organes en alcool, alors que MILES, CARPENTER, LEE et BURDETT (1933), NYMAN et PALMLÖW, ne voient aucune influence de l'activité musculaire sur l'alcoolémie.

Nous ne saurions nous étonner de ces désaccords étant donné ce que nous avons longuement exposé dans le chapitre III, de la deuxième partie : à savoir que même au repos, l'alcoolémie est rarement un test sûr de la quantité d'alcool restant dans l'organisme à un moment donné. A plus forte raison, comparer un sujet au repos et au travail sans s'être préalablement assuré que le facteur  $r$  de répartition dans l'animal n'a pas été modifié du fait de l'ouverture des nombreux capillaires musculaires qu'entraîne le travail, est inadmissible.

Tel était l'état de la question de l'utilisation de l'alcool au cours de l'activité musculaire lorsqu'en 1933 nous avons abordé expérimentalement ce problème.

## II. — Recherches personnelles.

Etant données toutes les critiques faites plus haut aux méthodes indirectes de détermination de l'alcool oxydé dans l'organisme, une seule restait à notre disposition pour trancher la question, la méthode directe. Nous avons donc repris l'étude du problème posé sur le Rat, espèce se prêtant par sa taille à des déterminations très précises de l'alcool consommé, et susceptible d'autre part de faire du travail musculaire (marche) dans une roue entraînée mécaniquement.

### 1° RECHERCHES FAITES SUR DES SUJETS DIFFÉRENTS.

Une première série de recherches a consisté à déterminer les valeurs moyennes du coefficient d'éthyloxydation sur deux lots de Rats blancs soumis aux mêmes conditions physiolo-

giques (régime, température de neutralité thermique, etc.) recevant la même dose d'alcool et l'oxydant pendant le même temps avant d'être sacrifiés ; le premier lot reste au repos, le second accomplit durant l'oxydation une marche suffisante pour augmenter ses échanges de 80 à 180 p. 100. Les résultats de ces expériences préliminaires figurent dans le tableau XXIX ci-contre. Ils montraient que les C. E. O. dans l'exercice musculaire étaient les mêmes qu'au repos.

Comme on pouvait supposer que suivant la nature de l'aliment brûlé : protides, lipides, glucides, l'utilisation de l'éthanol comme source d'énergie cinétique serait différente, nous avons soumis 4 groupes d'animaux à des régimes variés. Chaque groupe comportait 8 Rats : 4 restant au repos, et 4 étant soumis au travail dans la roue. Les échanges des animaux au repos étaient mesurés par la méthode de HALDANE ; pour les Rats au travail on déterminait l'acide carbonique produit, par pesée et on calculait les Calories à l'aide d'un coefficient thermique moyen. Les détails expérimentaux figurent dans les techniques à la page 50. Le tableau XXIX *bis* résume les résultats de ces expériences, il est placé en hors texte à la fin du travail.

*Les moyennes de ce tableau ne montrent aucune augmentation de consommation de l'alcool chez les Rats soumis au travail.*

Il s'agissait dans cette série d'expériences de Rats de souches variées, ayant reçu l'alcool sous la peau ; par suite les écarts autour de la moyenne atteignaient 20 p. 100.

Pour entraîner la conviction, nous nous sommes alors adressés à des Rats de souche pure, Rats du Wistar Institute, parce que donnant d'un individu à l'autre des réponses physiologiques uniformes ; et dans ces nouvelles expériences, l'alcool a été donné dans le péritoine.

## 2° RECHERCHES FAITES SUR LE MÊME SUJET AU REPOS PUIS AU TRAVAIL.

Ici encore, comme à propos des effets du froid sur la grandeur du C. E. O., nous avons comparé au moyen des alcoolémies, par la méthode que nous avons décrite, *un animal à lui-même*, durant le travail et durant le repos.

TABEAU XXIX.

*Effets du travail musculaire sur la combustion de l'alcool in vivo.*

(Expériences préliminaires sur des Rats de souches indéterminées. L'alcool est donné par voie sous-cutanée).

| Date    | Régime                      | N°<br>des<br>rats | Poids<br>en g     | Dose<br>d'alcool<br>en g.<br>p. kg | Durée<br>en<br>min. | Tempé-<br>rature des<br>expériences | C. E. O.          | Conditions d'activité                                               |
|---------|-----------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 2-11-34 | 15 h. jeûne à 26°<br>—      | H 1<br>H 2        | 220<br>218        | 1,85<br>1,91                       | 131<br>144          | 27°<br>27°                          | 250<br>251        | Travail de 100 minutes sur 131<br>Repos                             |
| 2-11-34 | 18 h. jeûne à 26°<br>—<br>— | H 3<br>H 4<br>H 6 | 206<br>180<br>235 | 1,9<br>1,9<br>1,5                  | 127<br>135<br>120   | 27°<br>27°<br>27°                   | 300<br>322<br>318 | Travail mal pendant 110 minutes<br>Repos<br>Repos                   |
| 2-11-34 | 22 h. jeûne à 26°<br>—      | H 7<br>H 8        | 232<br>200        | 1,43<br>1,43                       | 52<br>54            | 20°<br>20°                          | 300<br>290        | Marche forcée en liberté (*)<br>Repos                               |
| 20-X-33 | 17 h. jeûne à 26°           | 44                | 161               | 1,87                               | 111                 | 26°                                 | 284               | Marche de 384 mètres à l'heure<br>Température centrale : 37° → 37°2 |
| 20-X-33 | 17 h. jeûne à 26°           | 45                | 180               | 1,77                               | 169                 | 26°                                 | 291               | Repos                                                               |

(\*) Les expériences témoins montrent que l'alcool pulmonaire fait dans ce travail modéré  
4 p. 100 de l'alcool injecté.

Le coefficient d'éthyloxydation du repos était déterminé 2 fois à 8 jours d'intervalle. Ensuite, si les valeurs étaient bien concordantes le Rat était laissé 10 jours au repos ; on lui injectait, les mêmes conditions nutritives étant toujours réalisées, la même quantité d'alcool que dans les premières expériences du repos. Il était soumis au travail, l'acide carbonique étant recueilli durant les 2 heures de marche au moyen du dispositif décrit dans la partie technique. Le sujet était alors sacrifié, et distillé quantitativement pour le dosage de l'alcool restant. Les résultats obtenus dans ces recherches figurent dans le tableau XXX (des hors texte).

On voit avec une indiscutable netteté, que pour une dose de 1 g. à 1 g.,5 d'éthanol par kilog., ne donnant pas d'ivresse incompatible avec un travail musculaire actif, mais permettant une marche élevant les échanges de 60 à 110 p. 100, *il n'y a aucune augmentation de la consommation d'alcool.*

### 3° RECHERCHES FAITES SUR DES RATS ENTRAÎNÉS AU TRAVAIL ET ACCOUTUMÉS A L'ALCOOL.

Enfin, dans une troisième série d'expériences toujours conduites sur des individus de la race « Wistar » entraînés au travail par des séances répétées de marche forcée à la roue, ou accoutumés à l'alcool grâce à une série d'ingestions, nous avons recherché si nos constatations précédentes se vérifiaient. Nos résultats sont consignés à la fin de ce travail dans le tableau XXXI.

Ici, grâce à l'entraînement et à la sélection des sujets, l'augmentation des échanges a pu atteindre 180 p. 100 ; mais la consommation d'alcool n'en a pas été modifiée pour cela ; il en a été de même pour les Rats accoutumés à l'alcool, dont le C. E. O. était légèrement augmenté mais dans les mêmes proportions qu'au repos.

### 4° CONCLUSION.

En conclusion, nos expériences nous semblent suffisamment nombreuses, variées, et cohérentes, pour nous permettre d'affirmer que le travail musculaire n'entraîne chez le Rat, quel que soit le régime alimentaire auquel il est soumis, qu'il soit accoutumé ou non au travail et à l'alcool, aucune augmentation de la vitesse de consommation de ce corps.

La méthode directe employée, exclut toutes les incertitudes rencontrées jusqu'ici dans les expériences faites pour résoudre ce problème.

La généralité des réactions chimiques et des catalyseurs mis en jeu dans la contraction, l'identité des phénomènes du métabolisme chez tous les homéothermes, sont telles que nous pouvons généraliser les conclusions obtenues chez le Rat, et conclure à la non-utilisation de l'alcool éthylique dans la contraction musculaire.

---

## CHAPITRE VI.

---

### **Influence sur la grandeur du coefficient d'éthyloxydation de quelques facteurs modifiant la valeur des échanges respiratoires.**

---

Il ressort des recherches que nous venons d'exposer sur l'action du froid et du travail musculaire que ni l'un ni l'autre de ces facteurs, qui augmentent considérablement la valeur des échanges, ne modifie la vitesse d'oxydation de l'alcool éthylique dans l'organisme. Il était intéressant pour nous de savoir si le coefficient d'éthyloxydation serait au contraire augmenté par la mise en œuvre d'autres processus qui agissent sur la calorification.

#### ACTION DES HYPERTHERMISANTS.

Les facteurs les plus intéressants à étudier étaient évidemment les hormones ou les agents pharmacologiques agissant sur la valeur des oxydations. Nous nous sommes adressés à ceux de ces derniers que les recherches d'André MAYER, MAGNE, PLANTEFOL et leurs collaborateurs, de Corneille HEYMANS et de son école, avaient montré exercer l'action la plus puissante sur la calorification et notamment aux dinitrophénols en position 1 : 2 : 4 (dinitrophénol, dinitronaphtol, dinitrocrésol, etc.). Avec ces produits, nous avons obtenu, du point de vue qui nous intéressait, des résultats plutôt décevants. Leur maniement est, on le sait, fort délicat. Leur action ne s'étend pas à toutes les espèces homéothermes ; elle est inégale d'un individu à l'autre là où ils sont actifs. S'ils tirent leurs effets hyperthermisants d'actions périphériques, on ne peut expliquer pourquoi divers homéothermes fort voisins donnent des réponses si différentes. A l'intérieur d'une même espèce, certains sujets répondent aux injections de

dinitrophénol par de fortes hyperthermies mais les durées de survie sont courtes et irrégulières ; la mort s'est souvent produite dans nos essais avant les 90 minutes qui nous sont au minimum indispensables pour mesurer un coefficient d'éthyl-oxydation que nous puissions comparer à celui des témoins. Les résultats les plus réguliers ont été obtenus chez le Pigeon avec le dinitrophénol 1 : 2 : 4 (produit KAHLBAUM recristallisé), qui a fourni des réponses positives dans au moins les 2/3 des cas. Nous avons utilisé également la  $\beta$ -tétrahydronaphtylamine qui produit assez régulièrement l'hyperthermie chez le Rat.

Au cours de nos recherches, nous avons pu constater qu'à la dose de 15 à 20 mg. par kilog, le dinitrophénol donne chez le Pigeon et le Coq de fortes hyperthermies entraînant rapidement la mort. En descendant à la dose de 10 mg., nous avons pu provoquer des hyperthermies élevées chez le Pigeon, de durées suffisantes pour permettre d'étudier les variations éventuelles de vitesse d'oxydation de l'alcool. Avec des températures centrales atteignant 46° nous n'avons constaté aucune modification nette de valeur du coefficient d'éthyl-oxydation par rapport aux animaux témoins. Les faibles élévations constatées pouvaient s'expliquer comme résultant simplement de l'hyperthermie.

En faisant chez le Coq Leghorn adulte des injections de dinitrophénol intrapéritonéales à doses progressives, nous avons pu obtenir des survies compatibles avec les besoins de notre expérimentation durant lesquelles la température cloacale atteignait 43 à 44°, ce qui est peu si on considère la température centrale normale de l'Oiseau (41 à 42). Là encore, nous n'avons pas vu de modifications du C. E. O.

Dans l'ensemble, nous n'avons pas tiré d'indications intéressantes des études préliminaires que nous avons faites avec ces hyperthermisants.

Dans les cas les plus favorables, nous avons obtenu chez les Rats blancs avec la  $\beta$ -tétrahydronaphtylamine des augmentations de température allant de 37°7 à 41°8. L'augmentation du C. E. O. fut dans ces cas de 20 p. 100 au maximum ; elle était donc telle que l'on pouvait s'y attendre si l'on considère le simple effet de l'augmentation de température de l'organisme en admettant un  $Q^{10}$  voisin de 2.

Le tableau XXXII ci-dessous montre les résultats obtenus avec cet agent hyperthermisant.

TABLEAU XXXII.

*Action de la  $\beta$ -tétrahydronaphtylamine sur la valeur du C. E. O. du Rat blanc adulte (souche Wistar ; conditions standard).*

| Animaux témoins                                               | C.E.O.<br>7 avril<br>calculé à partir<br>de<br>l'alcoolémie | C.E.O.<br>18 avril<br>direct | Températures<br>centrales |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| N° 1.....                                                     | 315                                                         | 293                          |                           |
| 2.....                                                        | 298                                                         | 280                          |                           |
| 3.....                                                        | 285                                                         | 282                          |                           |
| 4.....                                                        | 312                                                         | 299                          |                           |
| Animaux ayant reçu<br>$\beta$ -tétrahydronaph.<br>le 18 avril |                                                             |                              |                           |
| 5.....                                                        | 320                                                         | 352                          | 38°4 → 40°8               |
| 6.....                                                        | 287                                                         | 304                          | 48°3 → 39°5               |
| 7.....                                                        | 269                                                         | 309                          | 38°5 → 39°7               |
| 8.....                                                        | 315                                                         | 317                          | 38°7 → 41°5               |
| 9.....                                                        | 303                                                         | 329                          | 37°8 → 41°8               |
| 10.....                                                       | 293                                                         | 347                          | 38°3 → 42°2               |

#### ACTION DE LA THYROXINE.

De tous les corps susceptibles d'agir sur le coefficient d'éthyloxydation, la thyroxine nous a paru être, à priori, le plus intéressant. Maniée prudemment, elle donne par des processus après tout physiologiques, des augmentations de calorification qui s'établissent lentement, dont on peut régler la grandeur et qui ne menacent pas l'existence de l'animal si on arrête les injections aux premiers signes d'intoxication. Nos recherches avec G. SCHAEFFER [104] nous avaient antérieurement montré que le Lapin était un animal de choix pouvant fournir des réponses correspondant à des augmentations de calorification de 150 et 180 p. 100 ; celles du Pigeon sont plus faibles mais très supérieures encore à celles que donnent la Souris ou le Rat.

Nos premiers essais sur le Rat indiquent que les valeurs du métabolisme sont plus élevées si l'animal ingère de la thyroïde sèche durant plusieurs semaines que si on lui injecte de la thyroxine ; les expériences ayant pour but d'établir les

variations du C. E. O. demandent donc l'étude de Rats témoins de même race, ayant reçu le même régime, à la thyroïde près, pendant le même nombre de semaines. De telles expériences sont en cours d'exécution.

Chez le Lapin les énormes chutes de poids parfois contemporaines des effets de l'hormone thyroïdienne risquent, si on rapporte les quantités d'alcool oxydées non à l'animal considéré comme un tout, mais au kg. de poids vif, de donner des augmentations illusoire du C. E. O. Bien que nos premiers résultats indiquent une augmentation du C. E. O. sinon proportionnelle, du moins parallèle à celle des échanges quand ceux-ci sont fortement modifiés nous ne saurions conclure avant l'achèvement des expériences entreprises actuellement (1).

#### ACTION DES ANESTHÉSQUES.

Etant donné l'action bien connue de certains anesthésiques comme l'uréthane sur les systèmes enzymatiques qui mobilisent l'hydrogène nous avons été naturellement conduits à étudier quelles modifications de valeur apportait l'anesthésie à la valeur du C. E. O.

Dans un travail d'ensemble poursuivi en collaboration avec Miss Mary DAWBARN en 1933-34 et qui sera publié ultérieurement, nous avons pu établir qu'en l'absence de toute chute de température centrale, de toute diminution des échanges totaux, on obtenait des *réductions de la vitesse d'oxydation de l'alcool atteignant 30 p. 100 par l'anesthésie à l'uréthane* chez les mammifères. Ces recherches ont été faites sur la Souris, le Rat Wistar, et le Lapin. Elles sont à rapprocher des intéressantes constatations récemment rassemblées par CHAPPEAU [35] dans sa thèse. Cet auteur a malheureusement tiré ses conclusions de la simple considération des alcoolémies.

---

(1) Bien entendu le lapin étant une espèce dont le C.E.O. varie avec la dose d'éthanol administrée, il faut pour étudier les effets de la thyroxine se placer dans les conditions où le C.E.O. est maximum.

## QUATRIÈME PARTIE.

---

### Biochimie de l'Oxydation de l'alcool éthylique chez les êtres vivants.

---

Avant d'interpréter nos résultats physiologiques, il nous paraît utile d'exposer ici succinctement les conceptions actuelles concernant la biochimie de l'oxydation de l'alcool, les considérant comme une base de discussion indispensable. En résumant ce que l'on sait actuellement de ces questions, nous aurons moins le souci d'être complets que de situer les problèmes posés. Certains faits concernant la chimie physiologique de l'alcool sont d'acquisition déjà ancienne ; d'autres, au contraire, sont encore l'objet de recherches et de discussions. C'est ainsi que les progrès faits de 1933 à 1935 dans l'étude des coenzymes indispensables à l'oxydation de l'éthanol rendent suspects certains travaux sur l'alcooldéhydrase, considérés comme classiques avant cette époque. On conçoit qu'à propos de questions actuellement encore en pleine évolution, nous ayons parfois quelque difficulté à donner un exposé à la fois clair et respectueux des faits.

#### I. — Les stades de l'oxydation de l'alcool.

Si la plupart des recherches sur l'oxydation de l'alcool ont été faites en utilisant des bactéries et des levures, il convient de rendre justice — en dépit de leur imperfection technique — aux expériences initialement conduites par BATTELLI et L. STERN (1910-1912) sur l'attaque enzymatique de l'éthanol par les tissus des homéothermes (broyés à l'état de pulpe). Ces auteurs suivirent l'oxydation d'un certain nombre de produits organiques et mirent en évidence, notam-

ment dans le foie des mammifères, un ferment qui en milieu légèrement alcalin oxydait l'alcool avec formation intermédiaire d'acétaldéhyde ; cette dernière était à son tour conduite, par le même ferment, au stade acide acétique. Cet enzyme que les auteurs appelèrent *alcoooloxydase* correspond à l'*alcooldéhydrase* de WIELAND et BERTHO.

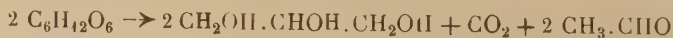
BATTELLI et STERN virent que leur alcoooloxydase attaquait d'autres alcools primaires et que l'aldéhyde formée était dismutée par un autre enzyme. Pour eux, l'alcoooloxydase appartenait à un système de respiration accessoire, distinct de la « respiration principale » des tissus et ne pouvant rendre compte à elle seule de l'importante dégradation d'éthanol constatée *in vivo*. Les recherches de BATTELLI et STERN devaient être reprises et confirmées par Julius HIRSCH en 1916 [76]. Les travaux modernes de NEUBERG et de son école, de WIELAND et BERTHO (1) etc., sur les bactéries acétiques, devaient en confirmer le principe essentiel.

### 1. LA FORMATION D'ACÉTALDÉHYDE.

Depuis les belles recherches de NEUBERG et NORD [150], de NEUBERG et WINDISCH en 1925 [156], tous les auteurs sont d'accord pour admettre que l'acétaldéhyde représente le premier stade de l'oxydation de l'alcool. Grâce à l'emploi de la méthode de captation au bisulfite de calcium précédemment décrite, NEUBERG et ses collaborateurs ont pu établir que 40 à 50 p. 100 de l'alcool mis en œuvre dans la fermentation acétique pouvaient être recueillis à l'état d'acétaldéhyde, et que d'autre part si on conduisait la fermentation des sucres par la levure en milieu alcalin, on obtenait au lieu de l'équation de H. HARDEN (1901) :



la réaction suivante :



Comment se fait la formation d'acétaldéhyde à partir de l'alcool ? Ici deux théories s'affrontent : 1) Celle de WARBURG qui veut que dans toute oxydation aérobie, le rôle de l'enzyme soit d'activer l'oxygène, de le rendre apte à se fixer sur le substrat ; les ferments respiratoires sont alors des

(1) Pour la bibliographie voir BERTHO (17 et 17 bis).

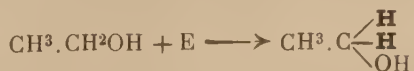
activateurs et des transporteurs d'oxygène. L'activation du substrat est pour WARBURG d'importance secondaire ; sa théorie est d'après lui inconciliable avec celle de WIELAND qu'il attaquaît encore récemment (1933) en termes violents à propos du « ferment jaune ».

2) La théorie de WIELAND consiste à admettre que toute oxydation est caractérisée par une *déshydrogénation du substrat* ; dans la respiration aérobie, l'oxygène est l'accepteur final de l'hydrogène, qui, activé par l'enzyme, quitte le substrat ; dans la respiration anaérobie, d'autres corps que l'oxygène jouent ce rôle d'accepteur mais le processus fondamental reste le même, l'oxydation est une perte d'hydrogène par le substrat activé.

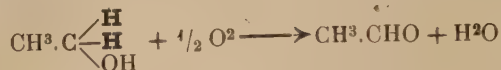
La théorie de WIELAND, par son caractère de grande généralité reste la plus séduisante ; elle n'exclut pas celle de WARBURG, mais l'englobe. La théorie de l'activation de l'hydrogène est appuyée entre autres sur les faits suivants : en l'absence d'oxygène, le même enzyme oxyde le même substrat à condition que des accepteurs d'hydrogène — bleu de méthylène, quinone — soient présents. Si l'activation de la molécule d'oxygène par des ferments du type « hémiféroment » est indiscutable dans certains cas, il en est d'autres où l'oxygène moléculaire peut agir sans activation préalable ainsi que le montre l'action du cyanure de potassium qui permet de dissocier la catalyse de l'hydrogène, insensible à l'action des cyanures, et celle qui porte sur l'oxygène, très facilement inhibée par ces poisons. Lorsqu'on étudie l'ensemble des recherches faites à ce jour sur la déshydrogénése elle-même, on voit qu'elle agit sur la *mobilisation de l'hydrogène du substrat* car son action s'étend à l'acétaldéhyde ; or « les aldéhydes représentent un type de corps oxydés par déshydrogénation, puisqu'elles chargent spontanément l'électrode à hydrogène » (WÜRMSER, 1930).

Nous admettons donc, et tout ce qui va suivre le prouve que dans la formation de l'acétaldéhyde à partir de l'alcool, il s'agit d'une *déshydrogénation de l'éthanol* se faisant de la façon suivante :

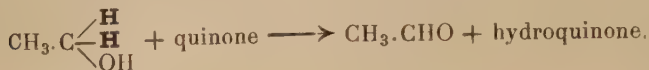
1) Activation de l'hydrogène par l'enzyme :



2) Départ de l'hydrogène : Si  $O^2$  est l'accepteur (milieu aérobie) on a :



Si, en milieu anaérobie la quinone est l'accepteur, on a :

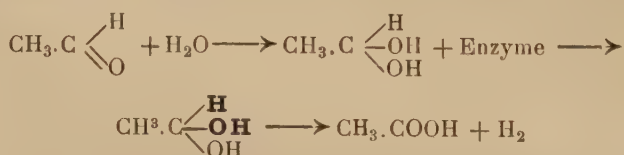


## 2. L'OXYDATION DE L'ACÉTALDÉHYDE.

Elle conduit à la formation d'acide acétique, mais ceci peut être obtenu par deux voies.

### A. Déshydrogénation simple.

Cette déshydrogénation entraîne la formation d'acide acétique, et d'acide acétique seulement. Pour WIELAND et BERTHO c'est ce processus qui a lieu, à peu près uniquement, en milieu aérobie quand les bactéries acétiques sont cultivées dans un liquide contenant de l'aldéhyde acétique ; ce processus prédomine encore en milieu anaérobie pour des bactéries ayant subi le vieillissement. WIELAND admet qu'il se forme dans un premier temps un hydrate d'aldéhyde intermédiaire, forme moléculaire plus instable que l'acétaldéhyde (1). On a alors :

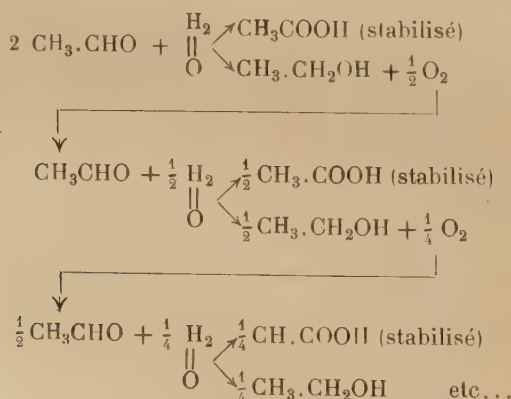


L'hydrogène est accepté soit par l'oxygène, soit par le bleu de méthylène ou la quinone.

(1) L'hypothèse de l'existence d'un hydrate intermédiaire est appuyée par le fait qu'en l'absence d'eau, l'oxydation de certains aldéhydes est impossible *in vitro*. D'autre part SCHOU a montré que dans les solutions d'acétaldéhyde, 26 p. 100 des molécules existaient à l'état d'hydrate. Mais cet hydrate est-il vraiment la forme mobile ? Pour FROMAGEOT (1923) dans une solution d'acétaldéhyde, il existe un équilibre entre deux formes tautomères dont l'une, la forme enolique,  $CH^2 = C \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \text{OH} \end{array}$  serait la forme mobile.



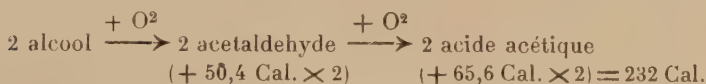
où l'acide pyruvique est accepteur, on a  $\text{CH}_3\text{CO-CH}_2\text{OH}$  ou acétol ; quand c'est la quinone, on a l'hydroquinone, etc. Nous aurons l'occasion d'examiner plus loin la question de savoir s'il existe véritablement deux enzymes, un qui dismute, un qui fait la déshydratation. Il est évident que si la théorie de WIELAND est exacte, les deux enzymes ayant même donateur devraient être identiques car le domaine de spécificité des déshydrases est toujours plus étendu du côté des accepteurs que du côté des donateurs. Or les expériences mêmes de BERTHO (élève de WIELAND) montrent que les bactéries traitées à l'acétone dismutent bien l'acétaldéhyde en alcool et acide acétique, mais accomplissent mal la déshydrogénation. WIELAND, BERTHO et leurs collaborateurs se refusent en tous cas à admettre que la dismutation soit d'une grande importance quantitative, notamment en milieu aérobie. Cette opinion n'est pas admise par l'école de NEUBERG ; SIMON [181] par exemple, pense que l'importance de la dismutation varie avec les conditions de nutrition des bacilles, et qu'elle joue un rôle bien plus grand en anaérobiose que ne l'admet WIELAND. WINDISCH va plus loin encore ; dans un article surtout théorique paru en 1932 [226] il prend à partie les opinions de BERTHO et soutient que la dismutation doit être en principe plus considérable en milieu aérobie qu'en culture anaérobie. Dans ce dernier cas, les deux produits formés — acide acétique et alcool — se stabilisent, d'après lui, aussitôt, tandis qu'en présence d'oxygène l'alcool naissant étant sous une forme particulièrement réactive (1) se trouve oxydé dès son apparition, l'acide acétique étant seul sous une forme stable. On a alors affaire à la suite des réactions ci-dessous :



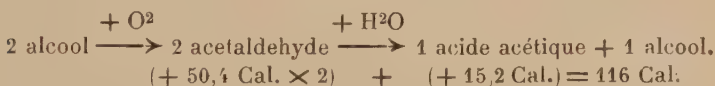
(1) WIELAND admet aussi cet état particulièrement « réactif » des formes naissantes dans son étude de la succinodéshydrase.

L'accélération de la formation d'acide acétique serait due non seulement à la réactivité de l'alcool à l'état naissant, mais au fait que l'oxygène *en soi* est un excitant de l'activité enzymatique. D'après l'auteur on trouverait en aérobiose trois fois plus d'alcool qu'en anaérobiose. WINDISCH croit pouvoir établir par ses calculs que les bilans matériels et énergétiques de la dismutation sont les mêmes que ceux de la déshydrogénation alors que WIELAND avait donné comme argument en faveur de la prépondérance de la déshydrogénation, le fait qu'elle est plus exothermique, donc thermodynamiquement plus probable, que la dismutation. On a :

1) pour la *deshydrogénation* :



2) pour la *dismutation* :



Pour WINDISCH les choses en vont différemment puisque l'alcool qui se forme dans la dismutation est aussitôt oxydé ; dès lors, le bilan énergétique et matériel est le même que dans l'équation (1) : aux 116 Calories de la dismutation, il faut ajouter 116 Calories pour l'oxydation de la molécule d'alcool formée, et à la molécule d'oxygène nécessaire à la transformation de l'alcool en acétaldéhyde il faut ajouter une molécule d'oxygène pour l'oxydation de l'alcool provenant de la dismutation. Admettons l'opinion de WINDISCH, il devient alors difficile de dire si, en aérobiose, il s'agit d'une dismutation ou d'une déhydratation, puisque le produit caractéristique de la dismutation — à savoir l'alcool formé — ne peut plus être mis en évidence. WINDISCH conclut nettement que s'il n'y a qu'un enzyme unique intervenant pour assurer le passage aldéhyde  $\longrightarrow$  acide acétique c'est, même en aérobiose, l'*aldéhydemutase*.

En 1934, REICHEL et WETZEL [171] étudiant l'aldéhydrase du foie des mammifères, avec l'aldéhyde propionique comme substrat, sont arrivés à la conclusion qu'en anaérobiose la dismutation donne des résultats théoriques, 100 p. 100 de l'acide acétique présent étant formés par cette voie ; même en aérobiose, les rendements de la dismutation seraient encore

très élevés. Un travail récent de JANKE et KROPACZY (1935) [80] où se trouve soulignée l'importance du pH réalisé dans les fermentations acétiques, expliquerait, peut-être les contradictions que nous venons de relever entre les divers auteurs. Pour eux, alors que le pH optimal de dismutation est de 8,4 ou plus, l'optimum serait de  $\text{pH} = 6$  pour la déshydrogénation ; en pratique la fermentation acétique se faisant en pH acide la dismutation serait toujours faible (voir également SONDERHOF [185 bis]).

En conclusion, nous nous trouvons devant deux possibilités : la simple déshydrogénation de l'alcool pourrait conduire à l'aldéhyde, puis à l'acide acétique — en l'absence comme en présence d'oxygène moléculaire — ; ou bien, après formation d'acétaldéhyde, il y aurait dismutation de ce corps en alcool et en acide. Cette deuxième voie pourrait être aérobie mais l'alcool formé serait alors oxydé rapidement tandis que dans l'anaérobiose il s'accumule. Le pH du milieu et sa composition détermineraient la voie d'oxydation.

#### *C. Autres voies de transformation de l'acétaldéhyde.*

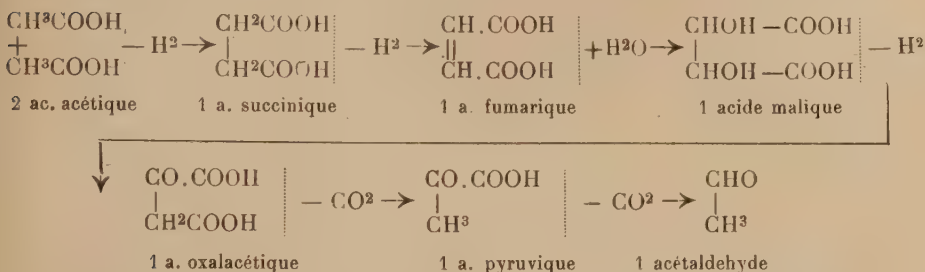
Elles sont d'importance secondaire ; nous ne les signalons que pour mémoire : condensation aldolique donnant l'acide acétylacétique (MASUDA [128], irrigation du foie isolé), formation d'acétoïne par la carboligase (NEUBERG et GOTTSCHALK [155]).

Enfin notons pour conclure que si l'alcool donne naissance à l'acétaldéhyde dans l'organisme, la réaction inverse est supposée se produire dans le schéma de la fermentation alcoolique par la levure de MEYERHOF et KIESSLING (1933), que nous avons cité plus haut.

### 3. SORT DE L'ACIDE ACÉTIQUE.

Les destinées de l'acide acétique formé dans l'organisme par oxydation de l'alcool (ou ayant une toute autre origine) sont encore mal connues à l'heure actuelle. Nul doute qu'il ne soit brûlé au fur et à mesure de sa production : après ingestion d'éthanol, on ne peut le mettre en évidence ni dans le sang, ni dans l'urine ; il est donc soumis à l'action de catalyseurs très actifs. Les biochimistes n'envisagent pas qu'il puisse être directement oxydé en  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{CO}_2$  et discutent

encore sur les voies de sa combustion. A la suite des travaux de THUNBERG, KNOOP, WIELAND, etc... on admet qu'en anaérobiose le tissu musculaire transforme par déshydratation l'acide acétique en acide succinique, métabolite rencontré normalement dans le muscle. La réaction invoquée est thermochimiquement vraisemblable ; elle libère 62 Cal., soit 6 Calories de plus que la chaleur de combustion de l'hydrogène. La suite des réactions la plus généralement acceptée pour les tissus est la suivante :



Il faut admettre que la vitesse des réactions catalytiques invoquées est telle qu'il est impossible de mettre en évidence certains chaînons intermédiaires. C'est ainsi qu'au cours de la combustion de l'alcool par les levures, la transformation de l'acide acétique est si rapide qu'on ne peut le caractériser.

Lorsqu'on ajoute à des cultures de levure fortement aérées par un barbotage d'air, divers acétates, on trouve d'autres métabolites intermédiaires que ceux invoqués plus haut et qui correspondent à des types de fermentation différents (1).

## II. - Systèmes enzymatiques assurant l'oxydation de l'alcool jusqu'au stade acide acétique.

Nous ne traiterons ici que des catalyseurs biologiques qui assurent l'oxydation de l'alcool jusqu'au stade acide acétique, laissant volontairement de côté les mécanismes de transformation de ce dernier dont les origines sont variées et dont certains stades d'oxydation sont mal connus. Notre étude ne s'adressera qu'aux trois enzymes suivantes : alcooldéshydrase, aldéshydrase, aldéshydemutase. Nous examinerons successive-

(1) Dans le cas où l'on part d'acétate de sodium, 4 à 7 p. 100 des produits intermédiaires sont constitués par l'acide succinique ; si on met de l'acétate de baryum, 10 p. 100 de ces produits sont de l'acide citrique alors que si la fermentation porte sur l'acétate de calcium, l'acide citrique ne fait plus que 2 p. 100 des produits intermédiaires.

ment la question de leur spécificité et de leur individualité, leurs modalités d'action, les accepteurs d'hydrogène adaptés à leur fonctionnement. (Travaux des écoles de NEUBERG et de WIELAND jusqu'en 1933). Puis nous exposerons comment les recherches de MYRBÄCK, de VON EULER et ADLER d'une part, de WARBURG et CHRISTIAN, KUHN, etc... d'autre part, conduites de 1933 à 1935, ont redonné à l'étude de la déshydratation de l'alcool une impulsion nouvelle en montrant la complexité des systèmes enzymatiques responsables de cette dégradation. Cet ensemble de travaux récents a remis en cause la valeur de conclusions antérieurement acquises, obtenues par l'étude de systèmes enzymatiques souvent incomplets. Pour terminer, nous dirons quelques mots des hypothèses nouvelles concernant l'activation du substrat par l'enzyme.

#### 1° DÉSHYDRASES QUI TRANSFORMENT L'ÉTHANOL EN ACIDE ACÉTIQUE.

Les bactéries acétiques, les levures, le foie, les tissus des animaux supérieurs, peuvent déshydrogéner l'alcool.

Les déshydrases sont parmi les plus labiles des enzymes ; elles se détruisent rapidement quand elles sont séparées des tissus ou cellules dont elles sont extraites, ce qui explique qu'on les ait étudiées *in situ* dans les organismes qui les élaborent : levures, bactéries acétiques. Les travaux faits sur les tissus des animaux supérieurs sont les moins satisfaisants : anciennes recherches de BATTELLI et STERN sur des organes grossièrement broyés, de REICHEL et WETZEL [171] à l'aide d'extraits glycérolés, de WIELAND et FRAGE [222], etc. Comme on l'a vu, nous avons mis au point une technique nouvelle permettant d'étudier *in vitro* l'oxydation de l'alcool par les tissus animaux, dans laquelle les conditions optimales de transformation sont assez bien respectées pour que les quantités d'alcool oxydées soient aussi grandes que dans l'organe laissé *in situ* (E. LE BRETON, 111).

Le succès des recherches exécutées sur les levures et bactéries vivantes, ou traitées à l'acétone, trouve son explication dans le fait qu'aucun des constituants essentiels du système déshydrasique n'est éliminé en totalité quand on emploie de telles cellules comme source d'enzymes.

A. L'alcooldéhydrase et l'aldéhydrase.

1 Le problème de leur identité.

Toutes les préparations fermentaires, toutes les bactéries ou levures traitées à l'acétone qui déshydrogènent l'alcool agissent de même sur l'aldéhyde ; on n'a pu jusqu'ici séparer ces deux actions. Il existe une exception à cette règle : les bactéries acétiques déshydratées et lavées à l'acétone, déshydrogènent l'alcool 1000 fois moins vite que lorsqu'elles sont fraîches et n'ont plus aucune action sur l'acétaldéhyde. On peut toutefois interpréter cette constatation comme correspondant à une élimination totale du coferment, ou du transporteur d'hydrogène, qui seraient nécessaires en plus grande quantité dans le cas de l'aldéhyde que de l'alcool. Si l'on mesure l'activité d'une préparation fermentaire déshydrogénante sur une solution d'alcool de concentration optimale, puisqu'on ajoute au milieu de l'acétaldéhyde, on ne constate pas d'augmentation de réduction de l'oxygène, ni de tout autre accepteur d'hydrogène. *Cette absence de sommation d'effets sur deux substrats différents est classiquement considérée comme une preuve de l'identité du ferment agissant sur les 2 composés* (BERTHO) ; tout porte à admettre que l'alcooldéhydrase et l'aldéhydrase sont un seul et même enzyme si l'on s'en tient à ces représentations schématiques. L'argument est-il inattaquable ? Le cas de l'enzyme de SCHARDINGER doit nous rendre prudent. Les expériences faites sur ce ferment montrent que l'essai de plusieurs accepteurs est nécessaire avant d'utiliser l'argument de la « non sommation » pour conclure à l'unité ou à la dualité des enzymes déshydrogénants contenus dans un liquide biologique. Dans le cas de l'alcooldéhydrase et de l'aldéhydrase, il serait souhaitable que les recherches faites pour trancher de leur unité ou dualité, soient poursuivies non pas sur des bactéries ou des levures totales, mais sur des préparations purifiées contenant tous les activateurs actuellement reconnus nécessaires à la réaction, et introduits à l'état pur en quantités suffisantes.

Nous admettons ici avec les classiques que les deux déhydrases sont un seul et même ferment ; au cours des discussions qui terminent nos recherches physiologiques on verra que nos résultats nous obligent à nous ranger à l'avis des biochimistes qui se refusent à admettre la présence dans les cellules d'un grand nombre de déhydrases de spécificité étroite.

## 2. Donateurs d'hydrogène sur lesquels agit le ferment.

Outre son action sur l'alcool et l'acétaldéhyde, cette déshydrase active également l'hydrogène des alcools propylique et isopropylique. Ce dernier a été souvent pris comme substrat d'étude, car le composé formé, l'acétone peut être facilement dosé avec précision.

## 3. Accepteurs d'hydrogène.

BERTHO [17 et 17 bis] a établi au cours de ses recherches quels sont les corps qui peuvent fonctionner comme accepteurs d'hydrogène lorsque l'alcool et l'aldéhyde sont pris comme donateurs. Comme le fait remarquer cet auteur, si on définit avec EULER la déshydrase comme « un enzyme qui agit sur un système de potentiel réducteur pour en faire, par soustraction d'hydrogène, un système moins réducteur », on pourrait s'attendre à ce que tout composé dont l'utilisation est thermodynamiquement possible puisse servir d'accepteur pour l'hydrogène activé qui quitte le donateur. En fait, il n'en est pas ainsi ; bien des accepteurs susceptibles de fonctionner théoriquement comme tels sont totalement inactifs : la cystine, l'acide dithioglycolique, les peroxydes organiques dont le potentiel d'oxydo-réduction est cependant de valeur adéquate. Parmi les accepteurs étudiés, les seuls qui fonctionnent dans le cas de l'alcooldéhydrase sont avec l'oxygène : la quinone, le bleu de méthylène, la thionine. Jointe aux observations faites à propos des mélanges d'accepteurs, cette constatation a conduit BERTHO à penser que *vis-à-vis du donateur comme de l'accepteur, la déshydrase doit présenter une affinité spécifique*. Cette théorie de la double spécificité des déshydrases est assez différente de celle qu'a proposée EULER dans le cas des enzymes hydrolysants, et que nous avons exposé ailleurs (1). Elle est en accord avec celle émise à la même époque par WOOLF [227 bis].

BERTHO admet que la déshydrase possède deux groupements de fixation, l'un pour le substrat, l'autre pour l'accepteur d'hydrogène ; le complexe ternaire une fois formé, la proximité à la surface de l'enzyme du donateur et de l'accepteur facilite le passage de l'hydrogène de l'un à l'autre. En faveur de cette théorie parlent les faits suivants : 1° la vitesse de réaction est influencée tant par la concentration

(1) LE BRETON. — Enzymes protidolytiques du pancréas. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, **14**, pp. 417-506.

en donateur qu'en accepteur ; 2° une adjonction de l'un ou de l'autre au-dessus de la concentration optimale est par contre sans effet. Ceci prouve qu'à la surface de l'enzyme, donateur et accepteur n'entrent pas en concurrence. Les conceptions de BERTHO seraient en accord expérimental avec la théorie classique de MICHAELIS, MENTEN et KUHN. La théorie de la double spécificité, permet également de comprendre pourquoi un potentiel d'oxydoréduction de l'accepteur supérieur à celui du donateur est une condition nécessaire mais non suffisante à son fonctionnement. On peut lui faire quelques objections : le grand nombre d'accepteurs possibles dans le cas de la xanthinoxydase, par exemple, et surtout le fait que les accepteurs étudiés par BERTHO dans le cas de l'alcooldéhydrase — système sur l'étude duquel est basée la théorie — ne fonctionnent que s'il y a un transporteur d'hydrogène intermédiaire : à savoir le *flavine-enzyme*.

BERTHO insiste sur ce que tel accepteur susceptible de fonctionner avec des « solutions » de déshydrase, peut être inopérant vis-à-vis de suspensions bactériennes pour une simple question de diffusion. La diffusion serait difficile et lente au travers des membranes cellulaires et les surfaces actives ne seraient pas atteintes ; c'est ce qui se produit pour le bleu de méthylène, d'action très inférieure à celle de la quinone et de l'oxygène quand il s'agit des bactéries vivantes, meilleur accepteur et d'activité voisine de celle des deux autres lorsqu'il s'agit de bactéries tuées à l'acétone.

L'efficacité d'un accepteur varie avec le donateur employé ; dans le cas de l'alcool les activités du ferment pour les concentrations optimales de quinone, d'oxygène, et de bleu de méthylène, sont comme 30 : 12 : 1. Quand l'acétaldéhyde est le donateur, la quinone et l'oxygène donnent des résultats beaucoup plus voisins, mais le bleu de méthylène leur reste inférieur à cause des difficultés de diffusion invoquées plus haut. Tout ceci vaut pour les bactéries vivantes ; lorsqu'elles sont tuées à l'acétone, SIMON admet que le bleu de méthylène et l'oxygène donnent des résultats identiques.

#### 4. Influence des concentrations en donateur et accepteur sur la vitesse d'oxydation.

Cette étude a été faite par BERTHO [17, 17 bis].

a) *L'alcool comme donateur*. — Ici l'expérience est un peu compliquée puisqu'au fur et à mesure de son apparition dans

le milieu, l'aldéhyde fonctionne immédiatement en donateur, et que son affinité est d'autant plus grande qu'elle est à l'état naissant. On est donc en présence d'un mélange de deux donateurs. On ne voit entre  $\frac{M}{2}$  et  $\frac{M}{20}$  aucune influence de la concentration en alcool. Qu'on se place dans l'air ou dans l'oxygène pur (concentration de  $O^2 = \frac{M}{1100}$  ou  $\frac{M}{260}$ ) on ne constate d'autre part aucune différence de vitesse pour une concentration optimale d'alcool ; l'affinité de l'enzyme pour l'oxygène doit donc être très grande.

Si on utilise la quinone, il faut opérer dans un atmosphère d'azote pour ne pas avoir deux accepteurs en présence : la vitesse de réaction est alors la même entre  $\frac{M}{250}$  et  $\frac{M}{62,5}$ . Si la réaction est 2 ou 3 fois moins rapide dans l'oxygène, c'est parce qu'il y a concurrence à la surface de l'enzyme entre les deux accepteurs et l'oxygène commence à fonctionner quand la presque totalité de la quinone est transformée en hydroquinone.

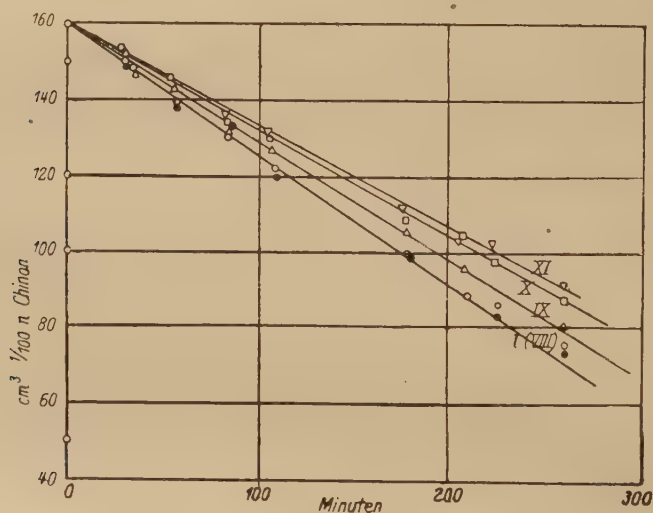


FIGURE 17 (d'après BERTHO [17] p. 259).

Deshydrogénation de l'acétaldéhyde par le *B. Pasteurianum* en présence de quinone m/62,5 comme accepteur.

VIII : acétaldéhyde  $\frac{m}{5}$  ; X : acétaldéhyde  $\frac{m}{50}$ .

IX : acétaldéhyde  $\frac{m}{20}$  ; XI : acétaldéhyde  $\frac{m}{100}$ .

Le bleu de méthylène est toxique si on l'emploie à une concentration supérieure à  $\frac{M}{600}$  ; l'influence de la concentration est nette pour les taux inférieurs, mais ici les effets exercés se manifestent surtout indirectement, en modifiant les conditions de diffusion.

b) *L'aldéhyde comme donateur.* — On obtient avec l'aldéhyde les mêmes courbes linéaires qu'avec l'alcool ; leur signification est univoque puisque l'on a affaire, ici, à un seul donateur. Entre  $\frac{M}{10}$  et  $\frac{M}{25}$  on ne constate, avec l'oxygène, aucune influence de la concentration ; il en est encore de même entre  $\frac{M}{5}$  et  $\frac{M}{100}$  si la quinone est l'accepteur (fig. 1, p. 35).

Cette insensibilité de la réaction aux variations de concentrations est due à la forte affinité de l'enzyme pour le substrat, affinité plus grande pour le complexe déshydrase-quinone que pour le système déshydrase-oxygène. Avec un mélange de donateurs, on obtient des vitesses de déshydrogénation intermédiaires, et jamais de sommation.

Toutes ces études ont été faites sur les bactéries vivantes fraîches ; lorsqu'elles vieillissent, la chute d'activité vis-à-vis des différents accepteurs est la même pour une concentration optimale déterminée en donateur. Dans le cas de la levure, la quinone ne fonctionne pas comme accepteur ; si on emploie les bactéries traitées à l'acétone, l'activité déshydrogénante est nulle vis-à-vis de l'acétaldéhyde, réduite de 1000 fois vis-à-vis de l'alcool, et ne représente que 3 à 6 p. 100 de l'activité normale vis-à-vis de l'alcool isopropylique (MULLER [143]).

BERTHO a étudié d'autre part le comportement d'un mélange de deux accepteurs vis-à-vis de la déshydrase ; nous avons vu plus haut qu'il admet, dans le cas du mélange oxygène-quinone, une concurrence à la surface de l'enzyme ; dans d'autres cas, la valeur du potentiel d'oxydoréduction joue pour déterminer un fonctionnement préférentiel.

La conclusion de toutes les recherches de BERTHO sur les divers accepteurs et donateurs de l'alcooldéhydrase, c'est qu'il n'y a pour l'alcool éthylique, l'acétaldéhyde et l'alcool isopropylique qu'une seule et même déshydrase, mais que les accepteurs d'hydrogène de cet enzyme se comportent différemment selon le complexe enzyme-donateur considéré.

### B. Aldéhydemutase.

Si l'on se réfère aux conceptions de WIELAND [17] relatives à la dismutation, cette opération se ferait toujours par intervention d'une même déshydrase — alcooldéhydrase ou aldéhydrase — l'accepteur d'hydrogène seul étant différent.

La question de l'identité de l'*aldéhydemutase* et de l'*alcooldéhydrase* (ou aldéhydrase) est cependant loin d'être résolue, et BERTHO penche pour la dualité de ces deux ferments. A vrai dire, les arguments invoqués en faveur de l'une ou l'autre thèse sont peu convaincants. On a mis en avant : une différence entre les pH d'action, une sensibilité inégale au traitement à l'acétone et au vieillissement, pour démontrer l'existence propre de l'aldéhydemutase. En fait, les différences constatées pourraient tout aussi bien s'expliquer par la théorie de la double spécificité, la nécessité plus ou moins impérieuse de coenzymes selon l'accepteur, etc... La question reste ouverte.

### C. Action du cyanure de potassium et des inhibiteurs sur l'alcooldéhydrase.

Les recherches faites en utilisant les actions inhibitrices ont conduit à d'intéressantes constatations.

Si la quinone est l'accepteur, il faut aller jusqu'à des concentrations de  $\frac{M}{100}$  en HCN pour réduire de moitié l'intensité d'action ; l'oxyde de carbone se montre également peu toxique. Ces faibles actions inhibitrices s'expliquent si on admet avec BERTHO qu'en présence de quinone, dont l'affinité pour la déshydrase est grande, les poisons utilisés ne peuvent atteindre la surface de l'enzyme.

Si on emploie l'oxygène comme accepteur, on voit que l'alcooldéhydrase est sensible au cyanure de potassium ; deux interprétations de cette action sont possibles. 1° On peut admettre selon la théorie de WARBURG que l'oxygène doit être activé par des corps contenant des métaux lourds (type hémine-ferment) sensibles aux cyanures ; on aurait affaire à un cas particulier de la sensibilité générale des oxydases, à l'acide cyanhydrique. 2° On peut imaginer, comme le veulent WIELAND et BERTHO qu'il y a concurrence entre le cyanure de potassium et l'oxygène à la surface de l'enzyme, le cyanure empêchant ce gaz d'atteindre le catalyseur, d'où l'inhibition.

Les discussions portant sur l'activation de l'oxygène se sont trouvées renouvelées par la démonstration du rôle que joue dans les déshydrogénations le « ferment jaune » de WARBURG.

## 2° LES COENZYMES ET LES TRANSPORTEURS QUI INTERVIENNENT DANS LA DÉSHYDROGÉNATION DE L'ALCOOL.

### A. *La cozymase est une codéhydrase.*

On savait depuis longtemps que la respiration cellulaire nécessitait, tout comme la fermentation, à côté des divers ferments impliqués dans cette fonction la présence d'un coenzyme thermostable. BATTELLI et STERN avaient remarqué que la respiration du muscle lavé ne pouvait réapparaître que par adjonction d'un extrait de muscle. A la suite des recherches de THUNBERG, MEYERHOF (1918) précisa que la levure traitée à l'acétone et les organes lavés ne respiraient plus, mais que si on leur adjoignait un extrait de levure bouilli, la respiration reprenait. On pouvait objecter que dans les extraits employés il y avait des substances oxydables. En 1925, SZENT-GYÖRGY établit pour la première fois que le corps activant était bien un coenzyme, remplaçable par la cozymase.

Les recherches de l'école de VON EULER, et principalement de MYRBÄCK ont parfaitement établi : 1° que la cozymase est indispensable au fonctionnement de l'aldéhydemutase, de l'alcooldéhydrase, de la lactodéhydrase, et du système déshydrogénant les hexosephosphates ; d'une façon générale elle semble être indispensable à toutes les oxydo-réductions enzymatiques des glucides (1). *La cozymase est en somme une codéhydrase.* 2° MYRBÄCK [148 bis] en 1934, a isolé et purifié la cozymase qu'il identifie à un dinucléotide de l'acide adénylique. (Pour LEHMANN [117] la cozymase serait identique à l'acide adénosinetriphosphorique de FISKE) (2).

(1) La succinodéhydrase et la xanthinoxydase fonctionneraient sans la présence de cozymase.

(2) WARBURG et CHRISTIAN (1932) ont signalé que pour l'oxydation de l'acide hexosemonophosphorique, la présence du coferment I des globules rouges de cheval était nécessaire. Tout portait donc à croire que ce coferment I de WARBURG était identique à la cozymase ; en 1935, cependant, EULER et ADLER émettent l'opinion que le coferment I de WARBURG qu'ils appellent cozymase des globules de cheval, est différent de la cozymase de levure et peu après WARBURG et CRISTIAN préparent à partir de leur coferment I un corps qu'ils identifient à l'amide de l'acide nicotinique.

Ainsi, qu'il s'agisse des premiers termes de dégradation du glucose (fermentation alcoolique ou processus de la contraction musculaire) ou de la déshydrogénation des composés qui en résultent nous voyons intervenir un même corps, la cozymase, éther phosphorique de l'adénosine, jouant un rôle capital dans les opérations métaboliques les plus essentielles.

### B. *Flavinenzyme.*

La présence simultanée dans un organe ou un extrait d'organe de déshydrase, cozymase, alcool et accepteur d'hydrogène suffit-elle pour que l'oxydation de l'éthanol s'accomplisse ? Il semble qu'on puisse répondre non. *Pour l'alcool comme pour beaucoup de substrats, la présence soit de l'éther phosphorique de la flavine, soit du flavinenzyme* (corps électroactifs) est indispensable.

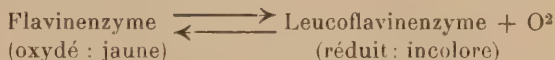
Les premiers faits importants concernant le rôle du ferment jaune ou flavinenzyme furent vus par WARBURG et CHRISTIAN en 1932 ; dès leur publication, KUHN, KARRER, VON EULER et leurs écoles respectives s'attachèrent à cette question, s'appuyant souvent pour la faire progresser sur les travaux hâtivement publiés et souvent incomplets les uns des autres. Si, à l'heure actuelle, le rôle si important du flavinenzyme est nettement établi sur quelques points, d'autres aspects du problème sont encore l'objet de vives discussions, ce qui rend malaisée la mise au point de cette question.

A notre avis, les expériences de VON EULER et ADLER [43 à 46] sont celles qui ont le mieux éclairci le rôle biologique du « ferment jaune ». L'intérêt capital qui s'attache à l'étude de ce ferment vient de ce qu'il a comme constituant actif la *lactoflavine* ou *vitamine B<sup>2</sup>* ; son étude est donc susceptible de nous éclairer à la fois sur le mécanisme des déshydrogénations en général (de l'alcool en particulier), et de nous faire comprendre le rôle joué dans le métabolisme par une vitamine. Le flavinenzyme retient d'autant plus l'intérêt des chercheurs que la synthèse de la lactoflavine est aujourd'hui réalisée ; si on peut la copuler avec un protéide et reproduire ainsi le « ferment jaune » porteur de son activité habituelle, on aura fait pour la première fois, disent les auteurs engagés dans ces recherches, la synthèse d'un ferment. La lecture des 72 mémoires parus de 1932 à 1935 sur le sujet laisse pourtant irrésolue, selon nous, la question de savoir

•

si oui ou non le « ferment jaune » est un enzyme (1). Il semble bien plutôt qu'il ait les caractères d'un simple transporteur d'hydrogène. Nous allons résumer très succinctement ce que l'on sait de la part qu'il prend dans les déshydrogénations.

WARBURG et CHRISTIAN [210 *bis*] préparèrent en 1932 à partir de la levure, à l'état relativement pur, un « ferment » dont les solutions étaient colorées en jaune. Pour eux sa fonction serait de transporter l'oxygène vers les lieux d'oxydation. Les auteurs montrèrent qu'en présence du « ferment intermédiaire incolore » (déshydrase de tous les auteurs) et d'un coferment, le ferment jaune permet l'oxydation de l'acide hexosemonophosphorique en raison de son pouvoir oxydoréducteur réversible, on a :



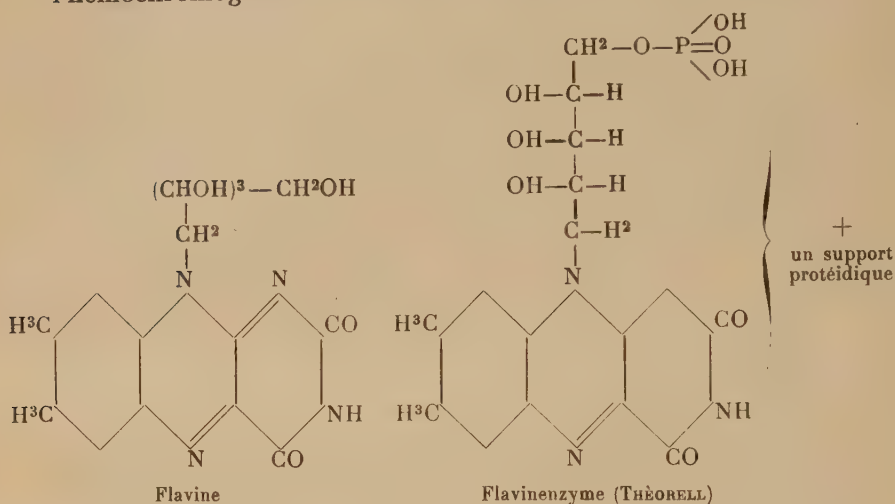
WARBURG et CHRISTIAN montrent que la respiration des bactéries lactiques cultivées *anaérobiquement*, se fait dans sa totalité par action du ferment jaune si on les met en atmosphère d'oxygène.

Les travaux faits par les écoles de R. KUHN [96 à 98 et 208 à 210] et de KARRER ont conduit à la synthèse de la lactoflavine, et à l'établissement de son identité avec la vitamine B<sup>2</sup>. KUHN et ses collaborateurs, VON EULER et ses élèves, CHARITE et CHAUSTOW, dosent la lactoflavine dans les plantes, les aliments animaux ou végétaux, et montrent le parallélisme qui existe entre leur teneur en lactoflavine et leur activité comme vecteurs de vitamine B<sup>2</sup>. Sauf dans le lait, l'urine et la rétine des animaux, la lactoflavine n'existe pas à l'état libre, mais sous forme de « flavinenzyme », ce qui conduit à penser qu'après son ingestion, elle doit se combiner au sein des cellules avec un support protéidique approprié.

THEORELL (1935) signale que par dialyse du ferment jaune contre HCl très dilué ( $\frac{M}{200}$ ) et en se plaçant dans des conditions étroitement déterminées, on obtient dans le dialysat un éther phosphorique de la flavine thermostable et un support protéidique non dialysable susceptible d'être à nouveau copulé avec l'éther phosphorique de la flavine pour donner un

(1) Pour la bibliographie voir THÉORELL (192 *bis*).

ferment jaune ayant même activité fermentaire que le produit initial. On a 1 mol. d'acide phosphorique pour 1 mol. de flavine ; celle-ci fait 0,45 p. 100 du ferment. L'auteur en a conclu que le poids moléculaire du support serait de 70.000, ce que confirmèrent les déterminations de SVEDBERG. Combiné à l'hémine, le support protidique du ferment donne l'hémochromogène.



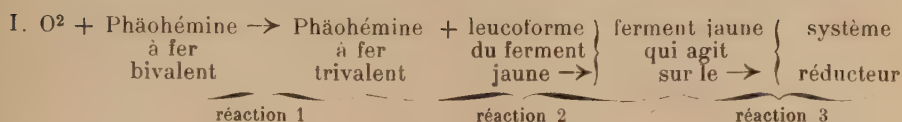
THEORELL (1935) a vivement critiqué la « synthèse » du flavinenzyme que disent avoir réalisée KUHN et WEYGAND « car dans les conditions où ces auteurs s'étaient placés elle était impossible ». Il se considère personnellement comme le premier auteur ayant réalisé la synthèse indiscutable du ferment jaune (juin 1935). R. KUHN s'est depuis rallié à la formule proposée par THEORELL.

### Rôle physiologique du ferment jaune et du coferment.

Nous avons rappelé plus haut l'opinion primitive de WARBURG et CHRISTIAN ; si de l'ensemble de leurs publications actuelles, on essaye de dégager leurs conceptions, on aboutit aux représentations suivantes (1). La leucoforme du ferment jaune entre en réaction directement avec l'oxygène et sert de transporteur. Si les cellules vivant en aérobiose renfer-

(1) Le système fermentaire employé par ces auteurs pour leurs études est le suivant : substrat = hexosemonophosphate ; flavinenzyme ; coferment respiratoire (cozymase ?) ; ferment intermédiaire (déshydrogénéase de l'hexosemonophosphate). On mesure les fixations d'oxygène.

ment la Phäohémine, les auteurs envisagent la suite des réactions suivantes :



Dans les cellules où il n'y a pas de dérivé de l'hémine, ou si on la met hors d'action par HCN, on a :



Pour WARBURG et CHRISTIAN, la réaction 1 est plus rapide que la réaction 2 et les dérivés de l'hémine agissent sur d'autres systèmes que le ferment jaune. En l'absence d'oxygène, le bleu de méthylène oxyde également la leucoforme du flavinenzyme en donnant le leucodérivé du bleu.

Ce transport d'oxygène, contrairement à celui qui se fait par l'hémine, n'est inhibé ni par HCN, ni par le CO ; autant admettre qu'il a tous les caractères d'un transport d'hydrogène ! En une phrase, et sans en donner la démonstration expérimentale, ils disent que la lactoflavine, le pigment, est sans action catalytique, mais qu'il n'est pas exclu que « par une adsorption aux surfaces se faisant dans de certaines conditions » elle ne devienne active. Par ailleurs [210 bis] les auteurs indiquent que le ferment jaune se rencontrant dans les cellules aérobies ou anaérobies sa fonction physiologique *ne peut être d'assurer le transport de l'oxygène*. Plus loin dans le même article, prenant violemment à partie la théorie de l'oxydation par déshydrogénation de WIELAND, ils écrivent : « heureusement que les deux ferments *transporteurs d'oxygène* de la respiration, ferrohémine et leucoferment jaune, sont colorés.... ». Il est donc difficile de définir la propre opinion de WARBURG et CHRISTIAN sur la signification biologique de leur ferment jaune !

THEORELL [192 bis] a simplement vérifié qu'en employant ce même système fermentaire, les fixations d'oxygène obtenues avec son ferment synthétique sont du même ordre de grandeur qu'en utilisant le ferment jaune naturel.

En 1933, WAGNER-JAUREGG et RUSKA concluent de leurs

travaux que la flavine libre et la lumiflavine ne peuvent accepter l'oxygène mais sont de bons transporteurs d'hydrogène ; puis en 1934, WAGNER JAUREGG, RAUEN et MÖLLER [208 210] ayant fait de nouvelles recherches sur la succinodéshydrase supposent que dans les cellules les flavines agissent sous deux formes : libres et dialysables, ou liées à un protide (ferment jaune d'oxydation), mais pour eux il n'y a pas de différences essentielles d'action entre ces deux formes, car dans les conditions normales le ferment jaune lui-même doit faire partie du système de respiration sans oxygène. Ils ajoutent que les flavoprotéines doivent être multiples et jouer comme catalyseurs dans la plupart des systèmes de déshydratation ; c'est pour la synthèse de ces flavoprotéines que l'organisme aurait besoin de la vitamine B<sup>2</sup> qu'il ne peut synthétiser. Les conclusions de EULER et ADLER [43 à 46] sont à notre avis beaucoup plus intéressantes, parce qu'elles sont l'aboutissant d'expériences systématiques. Pour ces auteurs, le ferment jaune ou certains de ses dérivés, interviendrait comme transporteur d'hydrogène entre deux molécules. Ils ont étudié la déshydrogénation de deux substrats, *alcool éthylique et éther de ROBINSON*, par la déshydrase de levure. Cette déshydrase a été préalablement privée par purifications diverses de donateurs d'hydrogène, de cozymase et de ferment jaune. Au moment où on l'ajoute à un des deux substrats, elle est *parfaitement inactive*, mais elle devient active en présence de cozymase et de flavinenzyme si le bleu de méthylène ou l'oxygène servent d'accepteurs. Les auteurs ont tenté d'éclaircir le rôle joué dans le système déshydrogénant par la cozymase et la flavine.

Ils ont utilisé pour cela l'action inhibitrice des métaux lourds d'une part, et celle de la lumière sur le bleu de méthylène de l'autre. Ayant constaté que le système : Alcool + alcooldéhydrase + cozymase + flavinenzyme + bleu de méthylène est inhibé (en l'absence d'oxygène) par les sels de cuivre, et que la quantité de métal nécessaire est proportionnelle à la quantité de flavinenzyme présente, EULER et ADLER avaient pensé que les métaux lourds agissaient sur le ferment jaune. Il n'en est rien : quand le bleu de méthylène a subi l'action de la lumière rouge, il devient capable de fonctionner comme accepteur d'hydrogène *sans intervention de la flavine* comme le montre le tableau suivant :

|                                                              |   |     |   |                            |                         |             |      |
|--------------------------------------------------------------|---|-----|---|----------------------------|-------------------------|-------------|------|
| Alcool + Cozymase + Alcooldéshydrase + bleu de Méthylène non |   |     |   |                            | soumis à la lumière..   | 240 minutes |      |
| id.                                                          | + | id. | + | id. + flavine              | +                       | id.         | 21 — |
| id.                                                          | + | id. | + | id. + bleu de M.           | soumis à l'action de la |             |      |
|                                                              |   |     |   |                            | lumière .....           | 10          | —    |
| id.                                                          | + | id. | + | id. + flavine + bleu de M. | soumis à l'ac-          |             |      |
|                                                              |   |     |   |                            | tion de la lumière....  | 10          | —    |

Ce tableau montre que la lumière rend le bleu autant ou plus actif que le mélange : bleu non irradié + flavine. *Il faut en conclure que la flavine joue le rôle de transporteur intermédiaire de l'hydrogène.* Ayant fait cette constatation, EULER et ADLER reprennent l'étude de l'inhibition par les métaux lourds, mais sur le système sans flavine, avec le bleu irradié ; ils constatent que l'inhibition a toujours lieu. Donc le cuivre n'agit pas sur le ferment jaune, mais soit sur la cozymase en s'unissant à elle, soit sur la déshydrase elle-même. Ces expériences prouvent d'autre part que la cozymase n'est pas un *coflavinenzyme*, mais bien une *codéhydrase* *puis-qu'elle reste indispensable dans le système ou la flavine n'intervient pas.*

Si l'on tient compte du fait que la question des systèmes déshydrogénants est encore en pleine évolution, il semble pourtant qu'on soit fondé à admettre en se basant sur les résultats publiés à ce jour, que la déshydrogénation enzymatique de l'alcool comporte :

1° Une activation de l'hydrogène par action combinée de l'alcooldéshydrase et de la codéhydrase (cozymase). (Système enzymatique spécifique sur la nature duquel nous reviendrons à la fin de notre travail).

2° Le transport de l'hydrogène vers l'accepteur par le flavinenzyme. Selon les cas, plusieurs systèmes transporteurs intermédiaires pourraient agir successivement, suivant leur potentiel d'oxydoréduction et leur place dans la cellule.

3° L'acceptation finale de l'hydrogène. *En milieu aérobie*, l'accepteur sera l'oxygène moléculaire, préalablement activé ou non ; *en milieu anaérobie*, un des corps solubles du système cellulaire susceptible de réduction, aldéhydes par exemple, ou un accepteur « artificiel » comme le bleu de méthylène ou la quinone dont l'oxydation peut être facilement suivie

par un dosage. Dans ce système l'alcool sera transformé en aldéhyde, puis en acide acétique.

La transformation ultérieure de l'acide acétique en  $\text{CO}^2 + \text{H}^2\text{O}$  met elle-même en œuvre une série de déshydrases dont le mécanisme d'action est plus ou moins bien connu à l'heure actuelle.

### III. — Mécanisme d'action de l'alcooldéhydrase.

On trouvera exposées les principales hypothèses faites pour expliquer l'activation des substrats par les déshydrases dans les traités d'enzymologie (OPPENHEIMER, EULER) ou clairement résumées dans l'ouvrage de WÜRMSEER [228]. On peut dire en bref que la catalyse enzymatique s'explique pour certains auteurs comme QUASTEL [168 bis] par un phénomène de surface : orientation et activation des molécules adsorbées par une surface colloïdale, tandis que pour d'autres comme WOOLF [227 bis] l'activation résulte de la formation de combinaisons chimiques temporaires très réactives avec le donateur et l'accepteur.

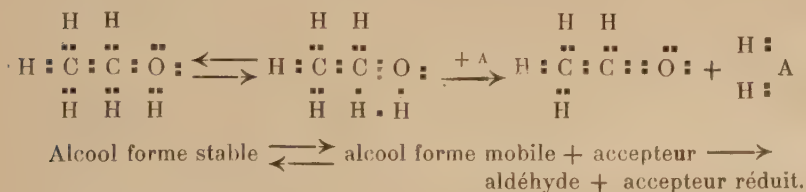
Ces deux conceptions sont fusionnées dans la théorie émise par WILLSTÄTTER qui accorde à l'enzyme un support colloïdal possédant des groupements chimiques spécifiques.

On peut admettre dans le cas des déshydrases que pour des substrats s'oxydant facilement l'activation résultant du phénomène physicochimique d'adsorption suffirait : d'où le peu de spécificité de certaines déshydrases. L'adsorption serait au contraire insuffisante, et une union chimique véritable serait indispensable entre le substrat et les groupements chimiques présents en certains points du support colloïdal quand il s'agit d'autres oxydations ; ici, la spécificité serait plus étroite. En somme : activation par simple adsorption dans certains cas, activation par adsorption suivie de combinaison chimique dans d'autres.

L'ensemble des travaux faits actuellement sur les ferments et coferments nous amène à penser que dans certains cas le coenzyme ne serait rien d'autre que la substance possédant les groupes chimiques définis, dont le poids serait très petit par rapport à celui du support colloïdal. Dans cette hypothèse, les manipulations de purification des déshydrases conduiraient à la séparation de la substance chimique dialysable

(coferment) et du support protéidique du ferment. Pour certaines déhydrations, le groupe chimique actif, la cozymase, est indispensable d'où nécessité de le rajouter ; pour d'autres, les propriétés d'orientation que possèdent les surfaces du protéide colloïdal suffisent, et la cozymase est inutile (cas de la succinodéhydrase). Que l'activation de l'hydrogène par les déshydrases résulte d'un simple phénomène d'orientation des molécules du substrat par la surface colloïdale, qu'elle comporte en outre une combinaison avec des groupes chimiques fixés sur ce support, cette activation consisterait en dernière analyse en une répartition des électrons de valence entre le catalyseur et le substrat. La théorie électronique permet d'expliquer que de faibles différences de constitution entraînent pour une molécule organique des comportements variés. On aurait — dans les solutions de composés organiques — un équilibre entre deux formes tautomères dont l'une présente un ou deux noyaux d'hydrogène liés au carbone ou à l'oxygène par un électron au lieu de deux, et préparés de ce fait pour une liaison moléculaire entre eux. Cette liaison impaire est plus labile vis-à-vis du catalyseur qui s'attaquera à ce point du champ de force. Si un accepteur d'hydrogène est présent, les électrons d'hydrogène impairs dérivés sous l'influence du catalyseur entreront en rapport avec lui.

E. MULLER (1) a pu montrer ainsi dans le cas de l'autoxydation de l'alcool par le platine en présence d'oxygène, en suivant l'évolution du potentiel du milieu, que l'attaque se fait directement sur l'hydrogène ; on aurait :



Signalons enfin que pour expliquer le mécanisme de l'oxydation enzymatique des molécules organiques, en particulier de l'éthanol et de l'acétaldéhyde, HABER et WILLSTÄTTER [67] ont invoqué les réactions par chaîne d'énergie (CHRISTIANSEN). Cette théorie est suggestive, malheureusement en la formulant de façon trop précise sous l'aspect de réactions par chaîne de

(1) Elektrochemie, 1925, **31** ; 45 et 1928 ; **34** ; 170.

radicaux les auteurs l'ont rendue accessible à la critique (HALDANE, 1932). RICHTER s'est efforcé de défendre cette tentative et d'en souligner l'intérêt (*Nature*, 1932).

Cet exposé montre comment les récentes acquisitions de la biochimie ont renouvelé nos connaissances sur les mécanismes de l'oxydation de l'alcool. A la lumière de nos apports personnels nous pouvons maintenant tenter de dégager quelle est la signification biochimique et physiologique de cette oxydation chez les êtres vivants.

---

## CINQUIÈME PARTIE.

---

### Discussion des résultats.

---

#### HYPOTHÈSES PHYSIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES AUXQUELLES ILS CONDUISENT.

Arrivés au terme de ce travail, nous voudrions essayer de dégager la signification physiologique des faits observés, tels qu'il sont rassemblés dans la troisième partie.

1) L'alcool est un métabolite énergétique *sans action dynamique spécifique, susceptible d'être totalement utilisé par les homéothermes placés dans les conditions du métabolisme de base*. Il se comporte d'une façon très particulière et nous permet de distinguer dans l'organisme, tant du point de vue *physiologique* que *biochimique*, trois catégories d'oxydations que nous arriverons à définir clairement en fin de discussion.

2) Quelles conclusions avons-nous le droit de tirer de l'absence d'action dynamique spécifique de l'alcool du point de vue bioénergétique ?

Pour nous, qu'un aliment énergétique déterminé présenté ou non une action dynamique spécifique, ne permet en rien de présumer de son utilisation en vue de certains buts physiologiques. Même si l'éthanol avait une action dynamique spécifique de 100 p. 100 au niveau du métabolisme de base comme le croient TERROINE et BONNET, ceci ne nous autoriserait en rien à en conclure avec ces auteurs qu'il brûle selon le type des réactions « oxydatives » (qu'on appellerait plus exactement oxydations indépendantes) et que par suite son énergie n'est utilisable que sous forme de chaleur pour la thermogénèse de réchauffement.

Admettre qu'à la neutralité thermique l'énergie libérée par l'oxydation indépendante d'un certain composé apparaît tout entière sous forme d'extrachaleur, revient à supposer

qu'à ce niveau ne se produit dans l'organisme aucune autre réaction indépendante à laquelle la combustion de ce métabolite puisse se substituer. Sous cette forme catégorique, une telle théorie est insoutenable.

A notre avis, l'absence d'action dynamique spécifique de l'éthanol ne permet pas de savoir dans quels modes d'oxydations il est engagé, mais prouve simplement que sa combustion se fait sans passage préalable par une forme plus réduite, nécessitant une réaction de couplage comme celle invoquée par AUBEL et WURMSER pour l'alanine. C'est par d'autres considérations qu'on peut arriver, nous l'allons voir, à se représenter dans quels types de mutations d'énergie l'alcool peut jouer un rôle.

3) Deux sortes de réactions d'oxydation s'effectuent au niveau du métabolisme de base :

a) les oxydations dites *indépendantes* s'accomplissant en des lieux de l'organisme largement fournis en oxygène moléculaire, ou en oxydases activant l'oxygène, et dans lesquelles l'énergie libérée n'est pas utilisée aux fins de synthèse.

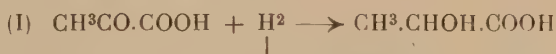
b) les oxydo-réductions, oxydations couplées avec des réactions de réduction dans lesquelles le transfert d'énergie se fait grâce au passage d'hydrogène d'un corps donateur sur un métabolite accepteur. Elles nécessitent que soient réalisés une certaine activité d'hydrogène, un certain rH, et un ajustement des niveaux d'énergie des 2 réactions couplées. Soulignons qu'à l'intérieur des oxydo-réductions, il faut distinguer celles conduisant à la synthèse de constituants cellulaires, qui sont de vraies réactions en équilibre électrochimique, conditionnées par les corps électroactifs des cellules, et les oxydo-réductions du type de celles qui se font dans les fermentations alcoolique ou lactique, qui ne sont pas davantage en liaison avec les synthèses des constituants cellulaires que les oxydations indépendantes.

Pour nous, l'alcool peut être engagé dans l'un ou l'autre de ces deux grands types de dégradation suivant les régions de la cellule ou les espèces cellulaires qui l'effectueront : sa grande solubilité fait qu'il se répartit dans toutes les phases des systèmes cellulaires microhétérogènes. Nous pouvons admettre qu'à la périphérie des cellules, là où l'accès de l'oxygène assure un rH élevé, l'oxydation de l'éthanol, comme celle de beaucoup d'autres substances, se fait selon le type

indépendant. Au contraire, en certains points riches en corps électroactifs, de rH bas, il peut être engagé dans des systèmes d'oxydoréduction en équilibre réversible. Nous allons donner de ce dernier cas un exemple thermodynamiquement possible, le couplage : oxydation de l'alcool en aldéhyde acétique, réduction de l'acide pyruvique en acide lactique. Le flavinenzyme, constituant du système enzymatique représenterait un des corps électroactifs intervenant dans la réaction.

Les données numériques concernant les variations d'énergie libre sont empruntées à R. WURMSER [229].

Les deux réactions sont :



La variation d'énergie libre de la réaction (I) correspond à  $\Delta F_0 = -11600$  calories, soit une pression d'hydrogène de  $10^{-8}$  atmosphère pour des concentrations des acides lactique et pyruvique égales à 1 (rH<sub>0</sub> = 8).

La variation d'énergie libre de la réaction (II) correspond (pour la réaction des corps dissous dans l'eau) à :

$\Delta F_0 = +10700$  calories, soit une pression d'hydrogène de  $10^{-7.8}$  pour des concentrations d'alcool et d'acétaldéhyde égales à 1 (rH<sub>0</sub> = 7,8).

Le couplage est donc possible : les deux réactions sont en équilibre et se feraient l'une aux dépens de l'autre suivant les concentrations des divers constituants R. WURMSER [229]. La remontée au glucose de l'acide pyruvique provenant de la désamination de la d-alanine pourrait s'exécuter aux dépens de l'alcool ; ce corps se substituerait au glucose pour faire les frais de l'action dynamique spécifique de certains constituants des protides.

Ainsi s'expliquerait, si on se rallie à l'explication de l'action dynamique spécifique proposée par AUBEL et WURMSER, l'énorme accélération de vitesse de combustion de l'éthanol que nous avons vue chez le Lapin, au moment où l'augmentation de métabolisme qui suit l'ingestion de peptone ou d'alanine atteint son maximum (1). En résumé, l'alcool peut

(1) Il reste à expliquer pourquoi l'action dynamique spécifique est du même ordre de grandeur, que le couplage d'oxydoréduction se fasse aux dépens du glucose ou de l'alcool. Nous y reviendrons dans un travail poursuivi avec G. SCHAEFFER.

qu'à ce niveau ne se produit dans l'organisme aucune autre réaction indépendante à laquelle la combustion de ce métabolite puisse se substituer. Sous cette forme catégorique, une telle théorie est insoutenable.

A notre avis, l'absence d'action dynamique spécifique de l'éthanol ne permet pas de savoir dans quels modes d'oxydations il est engagé, mais prouve simplement que sa combustion se fait sans passage préalable par une forme plus réduite, nécessitant une réaction de couplage comme celle invoquée par AUBEL et WURMSER pour l'alanine. C'est par d'autres considérations qu'on peut arriver, nous l'allons voir, à se représenter dans quels types de mutations d'énergie l'alcool peut jouer un rôle.

3) Deux sortes de réactions d'oxydation s'effectuent au niveau du métabolisme de base :

a) les oxydations dites *indépendantes* s'accomplissant en des lieux de l'organisme largement fournis en oxygène moléculaire, ou en oxydases activant l'oxygène, et dans lesquelles l'énergie libérée n'est pas utilisée aux fins de synthèse.

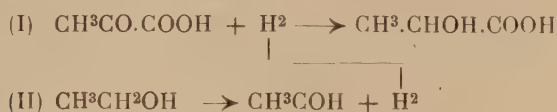
b) les oxydo-réductions, oxydations couplées avec des réactions de réduction dans lesquelles le transfert d'énergie se fait grâce au passage d'hydrogène d'un corps donateur sur un métabolite accepteur. Elles nécessitent que soient réalisés une certaine activité d'hydrogène, un certain rH, et un ajustement des niveaux d'énergie des 2 réactions couplées. Soulignons qu'à l'intérieur des oxydo-réductions, il faut distinguer celles conduisant à la synthèse de constituants cellulaires, qui sont de vraies réactions en équilibre électrochimique, conditionnées par les corps électroactifs des cellules, et les oxydo-réductions du type de celles qui se font dans les fermentations alcoolique ou lactique, qui ne sont pas davantage en liaison avec les synthèses des constituants cellulaires que les oxydations indépendantes.

Pour nous, l'alcool peut être engagé dans l'un ou l'autre de ces deux grands types de dégradation suivant les régions de la cellule ou les espèces cellulaires qui l'effectueront : sa grande solubilité fait qu'il se répartit dans toutes les phases des systèmes cellulaires microhétérogènes. Nous pouvons admettre qu'à la périphérie des cellules, là où l'accès de l'oxygène assure un r H élevé, l'oxydation de l'éthanol, comme celle de beaucoup d'autres substances, se fait selon le type

indépendant. Au contraire, en certains points riches en corps électroactifs, de rH bas, il peut être engagé dans des systèmes d'oxydoréduction en équilibre réversible. Nous allons donner de ce dernier cas un exemple thermodynamiquement possible, le couplage : oxydation de l'alcool en aldéhyde acétique, réduction de l'acide pyruvique en acide lactique. Le flavinenzyme, constituant du système enzymatique représenterait un des corps électroactifs intervenant dans la réaction.

Les données numériques concernant les variations d'énergie libre sont empruntées à R. WURMSER [229].

Les deux réactions sont :



La variation d'énergie libre de la réaction (I) correspond à  $\Delta F. = - 11600$  calories, soit une pression d'hydrogène de  $10^{-8}$  atmosphère pour des concentrations des acides lactique et pyruvique égales à 1 ( $rH_0 = 8$ ).

La variation d'énergie libre de la réaction (II) correspond (pour la réaction des corps dissous dans l'eau) à :

$\Delta F. = + 10700$  calories, soit une pression d'hydrogène de  $10^{-7.8}$  pour des concentrations d'alcool et d'acétaldéhyde égales à 1 ( $rH_0 = 7,8$ ).

Le couplage est donc possible : les deux réactions sont en équilibre et se feraient l'une aux dépens de l'autre suivant les concentrations des divers constituants R. WURMSER [229]. La remontée au glucose de l'acide pyruvique provenant de la désamination de la d-alanine pourrait s'exécuter aux dépens de l'alcool ; ce corps se substituerait au glucose pour faire les frais de l'action dynamique spécifique de certains constituants des protides.

Ainsi s'expliquerait, si on se rallie à l'explication de l'action dynamique spécifique proposée par AUBEL et WURMSER, l'énorme accélération de vitesse de combustion de l'éthanol que nous avons vue chez le Lapin, au moment où l'augmentation de métabolisme qui suit l'ingestion de peptone ou d'alanine atteint son maximum (1). En résumé, l'alcool peut

(1) Il reste à expliquer pourquoi l'action dynamique spécifique est du même ordre de grandeur, que le couplage d'oxydoréduction se fasse aux dépens du glucose ou de l'alcool. Nous y reviendrons dans un travail poursuivi avec G. SCHAEFFER.

être engagé dans les deux types d'oxydation envisagés en bio-énergétique.

4) Quelle est l'ampleur des substitutions isodynames auxquelles l'alcool peut donner lieu dans les conditions du métabolisme de base ?

Nous avons vu que suivant les espèces, sa substitution aux aliments — glucides, lipides, protides — se fait de deux façons différentes.

Chez les unes — Rat, Souris — avec des quantités d'éthanol de l'ordre de 0 g.,5 par kg. on atteint une vitesse d'oxydation maximale qui n'augmente pas pour les doses supérieures et ne s'abaisse que si l'on atteint les doses toxiques. Quels que soient l'âge, le sexe, la race, 50 p. 100 des échanges sont couverts par l'éthanol au niveau du métabolisme de base.

Chez d'autres espèces, — Lapin, Coq — la saturation du système déshydrasique qui oxyde l'alcool n'est atteinte que pour une dose de 1 g.,5 par kilog. et même, pour une expérience de longue durée, de 2 g.,5. Chez ces animaux, l'éthanol couvre dans les conditions du métabolisme de base 75 p. 100 des besoins énergétiques de l'adulte durant quelques heures, et 90 p. 100 si l'expérience est de courte durée.

5). Examinons maintenant à quelles fins physiologiques l'énergie potentielle de l'alcool peut être utilisée au niveau du métabolisme de base.

Le problème est complexe, car les oxydations du métabolisme basal relèvent de chefs différents :

a) Elles correspondent tout d'abord aux exigences des systèmes dont le fonctionnement ne peut s'interrompre : contraction des muscles cardiaques et respiratoires, des muscles lisses, tonus musculaire, etc. relevant du « service physiologique » de J. LEFÈVRE.

b) A des restes de thermorégulation hormonale ou chimique. La mesure du métabolisme de base saisit toujours le sujet dans un certain état d'équilibre qui comporte une « adrénalinémie », une « cortinémie » et surtout une « thyroxinémie » qui sont fonction du jeu de la régulation chimique hormonale, telle qu'elle était réalisée dans le milieu de température moyenne déterminée où il vivait. L'influence de ces catalyseurs des échanges ne cesse pas brusquement quand on place l'animal à la neutralité thermique ; elle grève, plus

ou moins suivant les cas, d'un surplus de dépenses le « plus petit mouvement d'énergie » qui puisse être saisi chez l'individu étudié (1).

c) Le métabolisme de base comporte enfin l'ensemble des oxydoréductions responsables des synthèses qui s'exécutent sur un mode ininterrompu pour assurer la croissance du jeûne ou l'équilibre de l'adulte, et des oxydations indépendantes impliquées dans la *respiration élémentaire des cellules*, du fait même qu'elles vivent. Il est impossible de distinguer ce qui revient, pratiquement et même théoriquement, à chacun de ces deux groupes de dépenses énergétiques, qui sont, à notre avis, en liaison étroite, la grandeur des unes étant commandée par l'importance des autres.

L'ensemble des mutations énergétiques invoquées dans le paragraphe c constitue un tout nettement distinct des deux premiers chefs de dépenses énumérées en a et en b qui, elles, sont contrôlées par des appareils spécifiques leur donnant un caractère indépendant que nos recherches soulignent.

De tous ces besoins d'énergie, lesquels l'éthanol peut-il couvrir ?

Nos expériences des chapitres IV et V (3<sup>e</sup> partie) démontrent que l'alcool ne peut être utilisé dans la contraction musculaire, ni employé dans la thermogénèse de réchauffement. Nous verrons plus loin les raisons qu'on en peut donner.

*L'oxydation de l'alcool éthylique ne peut donc être utilisée que pour la respiration élémentaire.* Cette conclusion est renforcée par les expériences que nous avons faites sur les poïkilothermes, examinés dans l'état de résolution musculaire qu'entraîne chez eux le maintien à l'obscurité et à basse température (10°C) durant plusieurs jours avant les mesures.

Nous avons donné à des Tortues grecques à jeun de l'alcool en injection péritonéale à la dose de 1 g. par kg. Pour toute la durée de l'expérience (20 à 48 heures) les échanges étaient mesurés par l'analyse des gaz de l'atmosphère, et les quotients respiratoires déterminés (méthode du confinement, analyses par l'appareil de CARPENTER modifié) (2). L'animal

(1) L'abaissement de la valeur du métabolisme de base de 20 à 30 p. 100 qu'entraîne la thyroïdectomie chez le lapin adulte met 15 à 20 jours à s'établir. D'autre part les augmentations d'échanges dues à l'ingestion de thyroïde ou à l'injection de thyroxine demandent un temps notable pour se manifester, au contraire avec l'adrénaline des effets de même sens sont obtenus au bout de durées qui sont de l'ordre de l'heure.

(2) Les analyses de gaz ont été faites par L. DONTCHEFF que nous remercions ici bien cordialement.

était sacrifié à la fin de la recherche et l'alcool distillé quantitativement pour la mesure du C. E. O. Les valeurs obtenues figurent dans le tableau ci-contre :

TABLEAU XXXIII.

*Pourcentage des échanges couvert par l'alcool chez le Poikilotherme.*

(Animaux maintenus depuis plusieurs jours à 10° à l'obscurité et à jeun).

| N°<br>de<br>l'animal                             | Poids<br>en<br>g | Durée<br>de<br>l'expérience | Alcool<br>consommé<br>en mg. |          | O <sup>2</sup> total<br>consommé par<br>kg. h. en cm <sup>3</sup> | O <sup>2</sup> correspond-<br>à l'alcool brûlé<br>par kg. h<br>en cm <sup>3</sup> | Pourcentage<br>des échanges<br>convert<br>par l'alcool |
|--------------------------------------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                  |                  |                             | total                        | pr kg.h. |                                                                   |                                                                                   |                                                        |
| I. <i>Tortues grecques</i> (12 jours à 10°)      |                  |                             |                              |          |                                                                   |                                                                                   |                                                        |
| 1                                                | 528              | 24 h. 34'                   | 71,89                        | 5,54     | 8,994                                                             | 8,09                                                                              | 89,9                                                   |
| 3.                                               | 594              | 20 h.                       | 51,53                        | 4,33     | 7,140                                                             | 6,32                                                                              | 88                                                     |
| 3                                                | 610              | 20 h. 58'                   | 55,58                        | 4,34     | 6,310                                                             | 6,34                                                                              | 100                                                    |
| 4                                                | 450              | 47 h. 54'                   | 82,37                        | 3,82     | 5,870                                                             | 5,58                                                                              | 95                                                     |
| 5                                                | 527              | 48 h. 35'                   | 97,88                        | 3,82     | 6,237                                                             | 5,58                                                                              | 89                                                     |
| II. <i>Lot de 6 grenouilles</i> (18 jours à 10°) |                  |                             |                              |          |                                                                   |                                                                                   |                                                        |
| I à VI                                           | 298              | 16 h. 27'                   | 47,50                        | 9,62     | 16 (*)                                                            | 14,05                                                                             | 87                                                     |

(1) Ce chiffre a été obtenu sur des lots de grenouilles témoins.

(1) Ce chiffre a été obtenu sur des lots de grenouilles témoins.

On voit que l'alcool couvre chez la Tortue 90 p. 100 des échanges pendant 48 heures. Chez cet animal dépourvu de régulation thermique les 10 p. 100 restant représenteraient les dépenses du service physiologique liées au tonus, au travail musculaire, à l'inévitable consommation de protides qu'entraîne l'activité cellulaire, etc...

Ces résultats, faciles à reproduire, sont eux aussi en faveur d'une *utilisation spécifique de l'éthanol pour les oxydations liées à la respiration élémentaire*, à l'exclusion de celles qui permettent la synthèse de certains constituants cellulaires.

\*  
\*\*

La conception à laquelle nous aboutissons a l'avantage d'être en accord avec d'autres de nos constatations expérimentales.

Si, comme nous l'avons montré, l'alcool couvre un pourcentage différent des échanges chez les divers homéothermes

au niveau du métabolisme de base, n'est-ce pas précisément parce que les oxydations relevant de la régulation chimique, et qu'on ne supprime pas totalement par la simple réalisation de la neutralité thermique, ont une ampleur différente suivant les espèces ? Aux oxydations qui représentent ce reste de régulation chimique, l'alcool ne peut pas se substituer ; la part qu'il prend aux échanges est ici d'autant plus grande que ce « reste » est lui-même plus petit.

Chez le Lapin, par exemple, le maintien de l'homéothermie est assuré, même à des températures très inférieures à la neutralité thermique, par le jeu d'une régulation physique puissante et efficace, limitant au maximum la déperdition ; les oxydations surajoutées par la régulation chimique sont quantitativement peu importantes. Pour cet animal, comme pour le Coq, on voit par suite l'éthanol couvrir facilement 75 p. 100 des échanges et plus, au métabolisme basal.

Au contraire, chez un rongeur de petite taille peu protégé contre le froid comme le Rat blanc, le rôle de la régulation chimique est énorme puisque pour chaque abaissement de température du milieu de un degré au-dessous de la neutralité thermique, la calorification augmente de 5 p. 100. Les oxydations qui reviennent au « reste de régulation chimique » sont encore importantes ici, même au niveau du métabolisme de base ; aussi l'éthanol ne peut-il couvrir que 50 p. 100 des échanges chez cette espèce.

D'autre part, puisque l'alcool n'est utilisable ni dans la contraction musculaire, ni dans le réchauffement, cette double constatation doit permettre de comprendre les différences d'évolution du coefficient d'éthyloxydation constatées au cours de la croissance des homéothermes (1). La part prise au maintien de la température centrale par la régulation chimique varie en effet considérablement d'une espèce à l'autre durant le développement (KAYSER et GINGLINGER).

Nous ne nous dissimulons pas le caractère en certains points schématique de cette interprétation de l'utilisation physiologique de l'alcool ; en dépit de notre effort expérimental de nombreuses lacunes restent à combler que nous avons signalées nous-mêmes. Les bases de notre conception doivent être élargies, mais notre conclusion rend déjà compte d'un grand nombre de faits expérimentaux, et les relie.

(1) En partie tout au moins puisque intervient au cours de la croissance l'ampleur variable de synthèses où l'éthanol ne peut intervenir.

Admettre que l'alcool peut couvrir les dépenses de la respiration élémentaire des cellules à l'exclusion des autres, entraîne deux corollaires importants :

1) Son emploi permet de distinguer et de mesurer indirectement à l'intérieur du métabolisme de base, un *métabolisme fondamental* débarrassé des contingences de la régulation thermique et du travail musculaire revenant au service physiologique. Il est inutile de souligner l'intérêt et l'étendue des applications que doit permettre cette mesure.

2) Nous sommes obligés de supposer que ce métabolisme fondamental résulte du fonctionnement d'un type de système déshydrasique différent de ceux qui interviennent dans les oxydations liées à la contraction musculaire et à la lutte contre le froid.

Examinons brièvement ce deuxième corollaire en raison de son importance doctrinale.

Pour le physiologiste il n'y a pas de difficulté à admettre l'existence de ces 3 types d'oxydations, car il s'agit de processus correspondants à des fonctions parfaitement distinctes. La contraction du muscle strié résulte de l'activité d'un élément cellulaire qui ne répond qu'à des influx lui parvenant par des fibres appartenant au système nerveux de la vie de relation. Dans la régulation chimique sans frisson, l'augmentation des oxydations tire son origine d'excitations recueillies par des analyseurs thermosensibles spéciaux ou perçues directement par certains centres (abaissement de la température du sang). Les réponses se font par l'intermédiaire du système nerveux organo-végétatif grâce aux hormones, adrénaline, cortine, thyroxine, etc. Rien d'étonnant à ce que pour la contraction comme pour la thermorégulation existent des systèmes enzymatiques spécialisés, distincts de ceux intervenant dans la respiration élémentaire. Si la vitesse de combustion de l'alcool reste inchangée dans la lutte contre le froid, c'est que les composants du système déshydrasique qui oxyde ce corps ne sont pas sous le contrôle des hormones libérées par le système organovégétatif qui commande la régulation chimique. Notre hypothèse est donc facilement acceptable pour le physiologiste.

Examinons du point de vue biochimique l'existence des trois types de système déshydrasiques invoqués ; ils ont évidemment tous trois une commune aptitude à oxyder le glucose ou le glycogène, mais certaines étapes doivent différer,

être accomplies à l'aide de catalyseurs et coferments caractéristiques du système considéré. On sait actuellement que la glycogénolyse liée à la contraction musculaire, et aboutissant normalement à l'acide lactique, se fait par une suite de réactions spécifiques de ce mode de libération d'énergie chimique (MEYERHOF ; PARNAS) ; que l'oxydation de l'acide lactique formé se fasse ensuite par des voies comportant ou pas la formation d'alcool, peu importe : la chaîne des transformations est spécifique en ce qui concerne les mutations liées à la production d'énergie cinétique et l'alcool n'y figure pas. Mieux encore, tout biochimiste s'étonnerait aujourd'hui que l'alcool put être directement utilisé dans la contraction, à moins d'imaginer une synthèse préalable : alcool  $\longrightarrow$  glucose  $\longrightarrow$  glycogène dont nos expériences montrent l'inexistence.

Le fait nouveau que nous apportons, et que l'état actuel de nos connaissances biochimiques et physiologiques ne permettrait pas de prévoir, *c'est que le schéma spécifique de la dégradation du glucose, lorsque ce métabolite sert à la Respiration élémentaire des cellules, doit comporter le passage par l'éthanol tandis qu'au contraire, ce corps ne figure pas dans la suite des réactions exprimant le catabolisme du glucose quand il brûle pour assurer le réchauffement.*

En effet, nous savons aujourd'hui que les phénomènes chimiques qui assurent la respiration cellulaire sont sous la dépendance d'un certain nombre de systèmes enzymatiques ayant pour fonctions : 1) d'activer l'hydrogène des substrats (déshydrases), 2) de transporter l'hydrogène vers des accepteurs définitifs par le moyen de corps électroactifs (glutathion, flavine, cytochrome, et.), 3) d'assurer, quand il y a lieu, l'activation de l'accepteur d'hydrogène, c'est-à-dire l'oxygène en milieu aérobie (indophénoloxydase).

*Il faut* que l'alcool (ou l'aldéhyde déshydrée par le même enzyme) soit un des termes intermédiaires normaux de l'oxydation du glucose par les systèmes qui assurent la Respiration élémentaire, puisque son introduction dans l'organisme lui permet d'assurer, comme on l'a démontré, la presque totalité de cette respiration à lui seul (cas des Poïkilothermes). Les voies par lesquelles se formerait l'éthanol à partir des glucides, ainsi que les étapes de son oxydation sont indiquées pages 61 à 63 et 193 à 200.

Au moment de l'introduction d'alcool dans l'organisme, l'alcooldéshydrase ayant une grande affinité pour l'éthanol,

on aura pour une concentration en alcool relativement faible, une formation d'acétaldéhyde se faisant avec une vitesse maximale. Une augmentation de concentration en alcool du milieu cellulaire entraînera une diminution de vitesse, allant jusqu'à l'arrêt complet, pour toutes les réactions qui précèdent la déshydratation de l'alcool dans l'oxydation du glucose. La concentration des corps en présence et les possibilités thermochimiques orientent le fonctionnement des systèmes déshydrasiques. Il nous est donc facile de comprendre pourquoi, dès son passage dans le sang, ce corps se trouve préférentiellement oxydé par les systèmes cellulaires de la respiration élémentaire si, normalement, il apparaît comme métabolite intermédiaire des oxydations réalisées par ces mêmes systèmes (1).

Ce raisonnement vaut pour expliquer la non-utilisation de l'éthanol dans la thermorégulation. Les systèmes impliqués dans ce processus physiologique ne comportent pas, selon nous, d'alcooldéhydrase ; l'alcool ou l'acétaldéhyde ne sont pas des stades d'oxydation du glucose dans la lutte contre le froid. Nous n'avons pas à envisager ici la question de savoir si, de même que la contraction musculaire n'est réalisable que dans des éléments différenciés à cet effet, la thermogénèse de réchauffement ne se ferait pas exclusivement dans certains organes ; peu nous importe. Chaque cellule peut surajouter à ses systèmes enzymatiques de Respiration élémentaire un ou plusieurs appareils fermentaires dont l'activité libère l'énergie nécessaire à des fonctions différenciées. La grande hétérogénéité du contenu cellulaire permet d'envisager la coexistence de ces catalyseurs tout en laissant possible leur travail indépendant (2).

(1) Cette conception comporterait l'oxydation exclusive, aux fins d'assurer la Respiration élémentaire, de tout métabolite qui précède l'apparition de l'alcool dans la chaîne des transformations du glucose s'il est donné en quantité suffisante. Les expériences qui permettraient de le vérifier se trouvent compliquées parce que ces composés ont des actions secondaires en rendant l'exécution impossible : toxicité des aldéhydes, effets sur le Q. R. et la réserve alcaline des sels de sodium des acides pyruvique, lactique etc.

(2) Pour expliquer la combustion préférentielle de l'alcool, une deuxième hypothèse pouvait être faite *à priori* : inhibition par cette substance des déshydrases cellulaires à l'exclusion de l'alcooldéhydrase. La déshydratation de l'alcool deviendrait alors l'unique source d'Hydrogène assurant la réduction de l'Oxygène moléculaire activé par les oxydases. Cette hypothèse ne nous semble pas résister à l'analyse : pourquoi l'inhibition ne s'exercerait-elle que sur les déshydrases de la Respiration élémentaire et pas sur celles intervenant dans la régulation thermique et la contraction musculaire ? De plus on comprend mal si l'alcool ou l'acétaldéhyde ne sont pas des termes normaux de l'oxydation des glucides dans la Respiration élémentaire, la présence dans l'organisme d'alcooldéhydrase en quantité suffisante pour couvrir 90 p. 100 des échanges.

Nous ne nous dissimulons cependant pas la nécessité d'apporter d'autres preuves de l'exactitude de notre conception, en recourant à des études de divers ordres. C'est dans ce but que nous avons établi la microtechnique de mesure de l'éthanol oxydé *in vitro* par les tissus, décrite à la fin de ce travail. Nos expériences en cours nous renseigneront sur le pourcentage des oxydations totales que couvre l'alcool dans les divers types cellulaires ; sur la possibilité de réactions couplées entre l'alcool et des substrats admettant mêmes indicateurs d'oxydo-réduction, sur l'oxydation préférentielle de l'alcool en présence de tel ou tel métabolite susceptible *a priori* de satisfaire, lui aussi, à la Respiration élémentaire, etc.

Dans ce présent travail nous pensons avoir montré que par une différenciation biochimique particulièrement fine — spécificité d'un des termes de la dégradation et de l'enzyme ou du coenzyme qui en catalysent la formation — se trouve assurée l'indépendance de fonctionnement des divers systèmes fermentaires qui dans une même cellule, au même instant, oxydent le même aliment (glucose) par les mêmes processus chimiques de déshydratation et de décarboxylation. Il faut, selon nous, que les variations de régime de vitesse des oxydations indépendantes relevant de la Respiration élémentaire, soient de faible amplitude parce qu'elles sont liées aux oxydoréductions en équilibre électrochimique qui assurent la synthèse des constituants cellulaires.

C'est l'individualité des divers types de systèmes déshydrasiques, travaillant avec leur vitesse propre, soumise à l'action d'agents spécifiques dans chaque cas, qui permet à l'organisme de doubler ses oxydations dans la thermogénèse de réchauffement, de les décupler dans le travail musculaire sportif, sans que la vitesse des oxydations liées à la Respiration élémentaire soit modifiée. A notre avis, cette indépendance garantit la fixité de composition des cellules, des organismes entiers. L'alcool nous a permis de mettre en évidence l'existence d'une telle indépendance.

---

## CONCLUSIONS.

---

I. Dans ce travail concernant *la signification physiologique de l'oxydation de l'alcool dans l'organisme* nous avons donné une mise au point des connaissances récemment acquises sur l'origine de l'alcool éthylique normalement présent chez les animaux, ainsi que sur la biochimie de l'oxydation de l'éthanol.

Nous avons discuté l'origine de cet alcool endogène qui peut être considéré comme un des termes du métabolisme des glucides, et montré que cette origine est double : fermentation des sucres par la flore intestinale, et activité métabolique des tissus.

A la lumière des recherches modernes des écoles de C. NEUBERG et de WIELAND, nous avons retracé les étapes de l'oxydation de l'éthanol par les cellules vivantes. Nous avons décrit les systèmes déhydrasiques responsables de l'oxydation jusqu'au terme acide acétique : à savoir alcooldéhydrase, aldéhydrase, aldéhydmutase et leur coferment : la cozymase (ou codéhydrase).

Nous avons exposé le rôle du « ferment jaune » et des dérivés de la flavine comme transporteurs d'hydrogène intermédiaires au cours de la déhydratation de l'éthanol.

En vue d'interpréter nos recherches personnelles, nous avons insisté sur la grande affinité pour l'éthanol et l'acétaldéhyde de leurs déhydrases, car elle entraîne des conséquences physiologiques importantes.

II. Dans la seconde partie de notre travail, nous avons fait l'étude expérimentale et critique de l'influence de la concentration en alcool éthylique réalisée au niveau des tissus sur sa vitesse d'oxydation chez les homéothermes. Ces

recherches nous ont conduits à définir ce que l'on doit appeler *équilibre de diffusion in vivo* de l'éthanol.

Nous avons recherché comment se fait la diffusion quand l'alcool est introduit chez l'animal par différentes voies. On remarque en suivant les teneurs du sang, des organes, du corps entier, qu'elle est beaucoup plus lente qu'on ne l'admettait jusqu'ici sans preuves.

L'équilibre de diffusion est atteint rapidement après injection intraveineuse, plus lentement si on utilise la voie intrapéritonéale ou l'ingestion chez l'animal à jeun ; la vitesse d'équilibration est moindre encore si l'alcool est ingéré avec des aliments, ou introduit sous la peau.

Nous avons établi quelle était, dans les organes, la répartition de l'éthanol caractéristique de l'état d'équilibre, et mis en évidence la position spéciale que confère au foie son grand pouvoir d'oxydation. Ces recherches comportent une conséquence pratique : pour étudier l'influence de la dose, c'est-à-dire de la concentration en alcool réalisée au niveau des tissus sur la vitesse d'oxydation, seules les voies intraveineuse et péritonéale sont utilisables.

Nos constatations nous ont permis de discuter les méthodes qui s'appuient sur l'évolution des courbes d'alcoolémie pour estimer à tout moment la proportion d'alcool oxydé chez l'animal qui en a reçu, et par suite la vitesse d'oxydation.

Une comparaison de la mesure directe des coefficients d'éthyl-oxydation selon NICLOUX, et de la méthode des alcoolémies de WIDMARK, démontre que la première seule est exacte et utilisable dans tous les cas.

Nous avons décrit quelles conditions physiologiques devaient être réalisées, pour que l'alcoolémie permette de calculer avec précision la quantité d'éthanol présente dans l'organisme ; nous avons établi une technique simple avec laquelle on obtient chez le Rat blanc le coefficient d'éthyl-oxydation dans diverses conditions physiologiques sans sacrifier l'animal.

Nos résultats expérimentaux nous ont mis en état de reprendre dans des conditions de grande exactitude, l'étude de l'influence de la dose d'alcool introduit dans l'organisme sur sa vitesse d'oxydation. Contrairement à la doctrine classique de l'indépendance de ces valeurs introduite dans la science par MELLANBY, nous avons montré que les homéothermes se classent en deux catégories : ceux chez lesquels

la concentration réalisée au niveau des tissus est pratiquement sans effet sur la vitesse d'oxydation (type : Rat blanc), ceux au contraire chez lesquels une augmentation de concentration élève le coefficient d'éthyloxydation (type : Lapin).

III. Ces études biochimiques préliminaires nous ont permis d'aborder l'étude du rôle physiologique de l'alcool.

Nous avons établi les faits suivants :

1° Même à la neutralité thermique, l'alcool n'a pas d'action dynamique spécifique ; lorsque sa combustion couvre à ce niveau 90 p. 100 des échanges totaux, elle ne donne lieu à la production d'aucune extra-chaleur.

Contrairement à l'opinion de quelques physiologistes, l'éthanol est même le seul métabolite que nous ayons actuellement trouvé qui ne manifeste d'action dynamique spécifique dans aucun cas (en collaboration avec G. SCHAEFFER).

2° Nous avons montré que l'alcool ne modifie en rien l'action dynamique spécifique des protides ou des glucides là où elle existe, quoique par substitution l'éthanol restreigne dans une proportion qui peut être grande la combustion de ces aliments. Nous donnons donc ici une démonstration nouvelle de l'indépendance classiquement admise entre la manifestation de l'action dynamique spécifique et l'éventuelle oxydation des substances qui la provoquent.

Une étude quantitative précise de la substitution de l'alcool aux divers aliments, ne peut être faite selon nous par emploi de la méthode de ROSEMAN, basée sur l'abaissement des quotients respiratoires. Nous en avons montré les raisons. Ici encore la détermination directe des coefficients d'éthyloxydation, combinée à la mesure précise des échanges respiratoires, est la seule technique qui puisse donner des résultats exacts dans tous les cas, nous en avons administré la preuve par l'expérience.

Nous avons établi que chez le Rat, l'alcool se substituait aux autres métabolites brûlés, quels qu'ils soient, de façon à couvrir 50 p. 100 des échanges indépendamment de la dose d'éthanol — non toxique — utilisée.

Chez le Lapin, espèce sensible à la dose, l'alcool peut se substituer pour 90 p. 100 aux autres aliments durant des temps très courts ; il peut couvrir 75 p. 100 des dépenses du métabolisme de base pendant plusieurs heures.

IV. Nous avons fait l'étude des facteurs qui sont susceptibles de modifier la valeur du coefficient d'éthyloxydation dans une même espèce ; nos études préliminaires nous avaient indiqué dans quelles conditions expérimentales il fallait se placer pour faire de telles recherches. Nous avons pu dégager l'influence des facteurs suivants : race, sexe, âge, conditions nutritives.

Chez le Rat, les races qui ont les métabolismes de base les plus bas sont celles qui ont les coefficients d'éthyloxydation les moins élevés.

Nous avons étudié l'influence de l'âge chez les deux types d'homéothermes sensibles et insensibles à la dose.

Chez le Rat blanc WISTAR insensible à la dose, le coefficient d'éthyloxydation est d'autant plus grand au cours de la croissance que l'animal est plus petit et son métabolisme de base plus élevé. Le pourcentage des échanges couverts par l'alcool au niveau du métabolisme de base reste le même que chez le Rat adulte.

Chez le Coq de race pure (*Leghorn blanc*), espèce sensible à la dose, le coefficient d'éthyloxydation est sensiblement constant au cours de la croissance, en dépit de la diminution progressive des échanges qui s'installe avec l'âge. Le pourcentage des dépenses couvert par l'alcool diminue au fur et à mesure que l'animal vieillit.

Les expériences que nous avons instituées pour établir les raisons de ces différences entre les espèces, sont en cours ; mais dès à présent nous avons pu en donner une interprétation.

Une partie de notre travail consacrée à l'étude de l'influence des conditions nutritives sur la valeur du coefficient d'éthyloxydation, nous a montré que chez le Rat de race pure (WISTAR), animal que nous connaissons le mieux, la vitesse d'oxydation de l'éthanol diminue avec la durée du jeûne, et plus vite que ne décroît le métabolisme de base. Nous attribuons ce phénomène à la réduction de concentration d'un des constituants essentiels du système déhydrasique qui assure l'oxydation de l'alcool dans les cellules. Au bout de 6 jours de jeûne à 26° la diminution du C. E. O. chez le Rat est de 40 p. 100 en moyenne. Nous poursuivons l'étude de ce phénomène par l'emploi de notre nouvelle technique de détermination quantitative de l'oxydation de l'éthanol par les tissus *in vitro*.

Les quantités de protides que nous avons pu faire ingérer au Rat étant faibles nous n'avons constaté chez cette espèce ni A. D. S. notable ni modification du coefficient d'éthyloxydation, par contre si on injecte de l'alcool à des Lapins ayant reçu de la peptone de WITTE, ou de la d-alanine par voie gastrique, l'augmentation des échanges due à l'action dynamique spécifique s'accompagne d'un accroissement de la vitesse de combustion de l'alcool, qui peut atteindre 60 p. 100. Cette constatation suggère que l'alcool pourrait être utilisé dans le couplage d'oxydo-réduction assurant la remontée au glucose des chaînes carbonées résultant de la désamination de certains aminoacides. Le calcul thermochimique en montre la possibilité.

Enfin, dans des expériences préliminaires, nous avons montré que l'accoutumance à l'alcool s'accompagnait chez le Rat d'une augmentation de coefficient d'éthyloxydation pouvant atteindre 30 p. 100 dans les conditions où nous nous sommes placés.

V. Nos résultats expérimentaux nous ont suggéré l'idée de rechercher (en collaboration avec M. NICLOUX et G. SCHAEFFER) si le classement des homéothermes suivant les valeurs décroissantes de leur métabolisme basal d'une part, de leur coefficient d'éthyloxydation d'autre part, n'aboutissent pas à un parallélisme. Il existe ; mais certains chevauchements apparaissent qui s'expliquent par la part très différente prise par l'alcool aux échanges selon que les espèces appartiennent ou non à l'un des deux types que nous avons déterminés ; il s'en suit un décalage qui modifie les positions relatives des animaux dans la classification.

VI. L'influence des deux grands facteurs physiologiques qui déclanchent chez les homéothermes des augmentations importantes de calorification, le froid et le travail, a retenu spécialement notre attention.

Nous avons démontré pour la première fois par une série d'expériences convergentes réalisées sur le Rat, le Cobaye, le Lapin, que le jeu de la régulation chimique qui assure la thermogénèse de réchauffement ne modifie pas la valeur du coefficient d'éthyloxydation. Par suite, plus la température est basse, plus les échanges augmentent, et plus le pourcentage des dépenses d'énergie assuré par l'éthanol devient pro-

portionnellement faible. Contrairement à l'opinion de quelques physiologistes, il n'y a donc pas de substance chimique qui soit moins susceptible que l'alcool de mériter le nom de « thermogène » puisqu'il est le seul corps actuellement connu, oxydé par tous les organismes, qui soit impropre à couvrir la marge de la thermogénèse de LAPICQUE.

L'examen critique (THORN CARPENTER) des travaux faits depuis 30 ans par les physiologistes ne permettait pas de savoir si l'éthanol est utilisé comme aliment énergétique, susceptible de fournir de l'énergie mécanique dans la contraction musculaire.

Pour résoudre ce problème, nous avons comparé les valeurs du coefficient d'éthoxydation chez le Rat WISTAR au repos et au travail, soit déterminées directement chez des individus différents, soit déterminées sur les mêmes individus saisis dans les deux états par la technique que nous avons instituée.

Dans tous les cas, qu'il s'agisse de la première ou de la seconde méthode, qu'il s'agisse d'animaux normaux, accoutumés ou non à l'alcool, entraînés ou non au travail, même lorsque par marche forcée dans la roue on augmentait leurs échanges de 180 p. 100, on n'a jamais constaté d'augmentation de la vitesse d'oxydation de l'alcool par kilog-heure.

Nous apportons donc ici pour la première fois la démonstration directe de la non-utilisation de l'éthanol dans la contraction musculaire.

VII. Les hyperthermisants ayant des mécanismes d'action variés, comme le dinitrophénol 1 : 2 : 4 et la  $\beta$ -tétrahydronaphthylamine n'augmentent que peu le coefficient d'éthoxydation et seulement dans la mesure où ils élèvent la température centrale (loi de VAN'T HOFF).

VIII. Des expériences dont le détail sera ultérieurement publié (faites en collaboration avec Miss Mary DAWBARN), nous ont montré qu'au cours de l'anesthésie à l'*uréthane*, dans des conditions laissant intactes les valeurs du métabolisme de base et la température centrale des animaux, le coefficient d'éthoxydation était réduit de 30 p. 100. Il s'agit d'une action inhibitrice préférentielle sur le système déhydrodrasique oxydant l'alcool, dont la substitution aux autres métabolites se trouve par suite réduite.

IX. A la lumière des faits nouveaux établis dans ce travail, nous avons tenté de dégager la signification physiologique de l'oxydation de l'alcool chez les homéothermes et l'interprétation biochimique qu'on en peut donner.

Ce composé peut être engagé dans les deux types d'oxydations reconnus par la bioénergétique moderne ; 1° oxydations indépendantes ; 2° oxydo-réductions.

Nous avons montré que l'énergie libérée au cours de l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde est susceptible de servir à la réduction des acides cétoniques provenant de la désamination des constituants des protéïdes, en vue de leur transformation en glucose.

L'analyse du contenu de la notion de Métabolisme de base d'une part, la démonstration de l'inaptitude de l'éthanol à assurer soit le travail musculaire soit la thermorégulation d'autre part, nous ont permis de dire que ce métabolite assure la Respiration élémentaire des cellules à l'exclusion des réactions où sont impliquées les substances azotées indispensables.

L'alcool nous fournit donc un moyen indirect d'évaluation d'un métabolisme fondamental débarrassé de toutes les contingences du travail musculaire relevant du service physiologique et de la régulation thermique. Les résultats d'expériences faites sur les poecilothermes viennent à l'appui de cette théorie, puisque nous avons pu montrer que chez eux l'alcool couvre 90 p. 100 des échanges pendant des périodes de 48 heures.

Cette théorie nous a conduits à admettre que le métabolisme de la respiration élémentaire résulte du fonctionnement d'un type de système déhydrasique différent de ceux qui interviennent dans les oxydations liées à la contraction musculaire et à la lutte contre le froid. Nous avons montré que pour le physiologiste ces trois types d'oxydation sont facilement acceptables et que pour le biochimiste, la spécificité de la dégradation du glucose aux fins de la respiration élémentaire consisterait en un passage obligatoire par l'alcool ou l'acétaldéhyde, corps qui ne se rencontreraient pas dans le schéma d'oxydation des glucides lorsqu'ils brûlent pour assurer le réchauffement. C'est l'individualité des divers types de systèmes déhydrasiques, soumis à l'action d'agents spécifiques dans chaque cas (coferments, hormones), qui permet à l'organisme d'augmenter considérablement ses oxydations dans le travail musculaire ou le réchauffement, sans que la vitesse des oxy-

dations liées à la respiration fondamentale des cellules soit modifiée. A notre avis, cette indépendance que démontrent nos expériences garantit la fixité de composition des cellules, des organismes entiers.

Les faits apportés par nous semblent en faveur de l'existence dans la cellule de quelques systèmes déhydrasiques agissant sur de nombreux substrats, opposée à celle de déhydrases multiples de spécificité étroite.

\*  
\*\*

Pour exécuter les expériences relatées dans ce travail, nous avons réalisé les techniques suivantes :

1° En collaboration avec M. NICLOUX et A. DONTCHEFF, nous avons transformé la méthode de NICLOUX (1931) en une submicrométhode simple et précise permettant de doser l'alcool dans le sang et les tissus avec une erreur inférieure à 2 p. 100, sur des prises contenant 1 mg. à 0 mg., 1 d'éthanol.

2° Nous avons établi une microtechnique nouvelle permettant d'étudier la consommation de l'alcool par les tissus *in vitro* ; elle combine l'emploi de notre submicrométhode de dosage de l'éthanol avec la technique des coupes selon WARBURG.

3° Nous avons mis au point un procédé permettant d'étudier l'influence de tel ou tel facteur physiologique sur la vitesse d'oxydation de l'éthanol d'un sujet donné (*Rat Wistar*) avec une sécurité très supérieure à celle que donne la simple technique des alcoolémies.

4° Nous avons amélioré les conditions de détermination du métabolisme de base chez le Lapin par la technique de HALDANE de telle sorte que cette constante physiologique mesurée à plusieurs reprises sur un même individu adulte se retrouve avec des variations qui n'excèdent pas 5 p. 100.

---

## BIBLIOGRAPHIE.

---

1. ABDERHALDEN (E.). — Bibliographie der gesamten wissenschaft. Litteratur über den Alkohol. *Berlin und Wien*, 1904 Urban et Schwarzenberg).
2. ABDERHALDEN et WERTHEIMER. — Versuche über den Einfluss des Geschlechts auf die Alkoholwirkung. *B. Z.*, 1927, **186**, 252-254.
3. ABELOUS, BARDIER, RIBAUT. — Destruction et élimination de l'alcool éthylique dans l'organisme animal. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, 420.
4. ANDERSON (BENGT). — Die Cozymase als Coenzym bei enzymatischen Dehydrierungen. *Z. f. Phys. Chem.*, 1934, **225**, 57-68.
5. AOKI (Mario). — Modification of Widmark's micromethod for the determination of blood alcohol. *Journ. of Biochem.*, 1925, **5**, n° 3 ; 327-331, analysé dans *Berichte über die gesam. Physiol.*, 1926, **37**, 140-141.
6. ATWATER. — The physiological aspect of the liquor problem. 1903, 1 vol., Boston.
7. ATWATER (W. O.) et BENEDICT (F. G.). — An experimental inquiry regarding the nutritive value of alcohol. *Mem. nat. acad. of Sciences*, Washington, 1902, **8**, 6<sup>e</sup> mémoire.
8. ATZLER et MEYER (F.). — Schwerarbeit des Alkoholgewöhnten unter dem Einfluss des Alkohols. *Arbeitsphysiologie*, 1931, **4**, 410-432.
9. BALTHAZARD et LAMBERT. — Recherches toxicologiques sur l'alcoolisme aigu de l'Homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, **83**, 173 ; *Annales de Médecine légale*, 1921, p. 83.
10. BALTHAZARD et LARUE. — Destruction de l'alcool dans l'organisme du Chien accoutumé à l'ingestion d'alcool. *Annales de Médecine légale*, 1921, p. 291 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1921, **83**, 343.
11. BATTELLI et STERN. — Die Alkoholoxydase in den Tiergeweben. *B. Z.*, 1910, **28**, 145-168.
12. BATTELLI et STERN. — Die Oxydationsfermente. *Ergebnisse der Physiol.*, 1912, **12**, 120-268.
13. BATTELLI et STERN. — Le mécanisme d'action des ferments oxydants et des ferments réducteurs. *Arch. Internat. Physiol.*, 1921, **18**, 403-418.

14. BAUMIER. — Recherches cliniques et expérimentales sur la teneur en alcool du liquide céphalo-rachidien. *Thèse Médecine Paris*, 1921.
15. BENEDICT (F. G.) et NORRIS. — The estimation of small quantities of alcohol. *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1898, **20**, 293.
16. BENEDICT (H.) et TORÖK. — Der Alkohol in der Ernährung der Zuckerkranken. *Zeit. für Klin. Med.*, 1906, **60**, 329-348.
17. BERTHO (A.). — Die Essiggärung. *Ergeb. der Enzymforsch.*, 1932, **1**, 231-269.
- 17 bis. BERTHO (A.). — Mechanismus der Dehydrierung. *Ergeb. der Enzymforsch.*, 1933, **2**, 202-238.
18. BICKEL et KANAÏ. — Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf die Oxydation. *B. Z.*, 1932, **255**, 289-294.
19. BILDSTEN. — Mikrobestimmung von Methylalkohol im Blute. *B. Z.*, 1924, **146**, 361-369.
20. BODLÄNDER. — Die Ausscheidung aufgenommen Weingeistes aus den Körper. *Pflüger's Arch.*, 1883, **32**, 398.
21. BORNSTEIN et LOEWY. — Untersuchungen über den Alkoholumsatz beim Menschen. *B. Z.*, 1927, **191**, 271-292.
22. BORNSTEIN et LOEWY. — Ueber den Alkoholumsatz bei Menschen im Höhenklima. *B. Z.*, 1930, **230**, 51-67.
23. BRECHMANN. — Respirationsversuche nach Aufnahme von Fruchtzucker, Traubenzucker und Alkohol etc., *Z. für Biol.*, 1926, **86**, 466-477.
24. BRIGGS. — Some observations bearing on the rôle of acetaldehyde in animal metabolism. *Journ. biol. Chem.*, 1926, **71**, 67-73.
25. CAMUS (L.). — L'influence du régime alimentaire sur la toxicité de l'absinthe et de l'alcool. *C. R. Soc. Biol.*, 1906, **61**, 333.
26. CARPENTER et BABCOCK. — The concentration of alcohol in the tissues of hens after inhalation. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1919, **49**, 128-129.
27. CARPENTER (Thorn). — Ethyl alcohol in fowls after exposure to alcohol vapor. *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, 1929, **37**, 217-257.
28. CARPENTER (Thorn). — Human Metabolism with enemata of alcohol, dextrose, and levulose. *Carnegie Institution of Washington*. Publication n° 369.
29. CARPENTER, ROBERT (C.), LEE et BURDETT (M.). — The effect of Muscular exercise on the disappearance of ethyl alkohol in man. Proceedings of the american Physiol. Society 45 annual Meeting. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1933, **105**, n° 1, 17.

30. CARPENTER (Thorn). — The effect of muscular exercise on the metabolism of ethyl alcohol. *The Journal of Nutrition*, 1933, **6**, n° 2, 205-224.
31. CARPENTER, BURDETT et LEE. — The effect of hexoses on the metabolism of alcohol in man. 46<sup>e</sup> meet. of the amer. physiol. Soc. New-York 28. 31-3-1934. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1934, 109 (18). Analysé dans *Berichte gesam. Physiol.*, **82**, 289.
32. CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET. — Rôle des injections intraveineuses d'alcool à 30 p. 100 dans le traitement du barbiturisme aigu. *Bulletin Acad. Médecine*, 1934, 98<sup>e</sup> année, 3<sup>e</sup> série, **111**, n° 18. Séance 18 mai 1934, 655-661.
33. CHAPHEAU (M.). — Action de la phlorizine et de l'acide iodoacétique sur la combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, Bordeaux, 1934, **116**, n° 24, 887.
34. CHAPHEAU (M.). — La combustion de l'alcool éthylique chez le Lapin au cours de quelques intoxications au nitrate d'urane et phosphore. *C. R. Soc. Biol.*, Bordeaux, 1934, **116**, n° 24, 889.
35. CHAPHEAU (M.). — Recherches expérimentales sur la combustion de l'alcool éthylique au cours de quelques intoxications. *Thèse Bordeaux*, 1934, Imp. Université.
36. CHAUVEAU. — La production du travail musculaire utilise-t-elle comme potentiel énergétique l'alcool substitué à une partie de la ration alimentaire ? *C. R. Ac. Sc.*, Paris, 1901, **132**, 65.
37. CHAUVEAU. — Influence de la substitution de l'alcool au sucre alimentaire en quantité isodynamique sur la valeur du travail musculaire accompli par le sujet, sur son entretien et sur sa dépense. *C. R. Ac. Sc.*, Paris, 1901, **132**, 110.
38. DIXON. — The action of alcohol on the circulation. *Journ. of Physiol.*, 1906, **35**, 346.
39. DIXON et ALLAN CALDWELL. — The effect of cyanide on the respiration of animal tissues. *Bioch. Journ.*, 1929, **23**, 812-829.
40. DODGE (R.) et BENEDICT (F. G.). — Psychological effects of alcohol. An experimental investigation of the effects of moderate doses of ethyl alcohol on a related group of neuro-muscular processes in man. Publ. of the nutrition laboratory. *Carnegie Institution of Washington*, 1915, n° 232, 281 pages.
41. DURIG (A.). — Beiträge zur Physiologie des Menschen im Hochgebirge. III. Ueber die Einwirkung von Alkohol auf die Steigarbeit. *Pflüger's Archiv.*, 1906, **113**, 341-399.
42. EMBDEN et BALDES. — Ueber Umwandlung von Acetaldehyd in Athylalkohol im tierischen Organismus. *B. Z.*, 1922, **45**, 157-166.

43. EULER (Hans Von) et ADLER. — Ueber das Vorkommen von Flavinen in tierischen Geweben. *Z. f. Phys. Chem.*, 1934, **223**, 105-112.
44. EULER (Hans Von). — Neuere Ergebnisse an enzymatischen Oxydations und Reduktions Systemen. *Enzymforschung*, 1934, **3**, 135.
45. EULER (H.) et ADLER (E.). — Ueber die Komponenten der Dehydrasessysteme. I. Zur Kenntnis der Dehydrierung von Alkohol und Robinson-Ester. *Z. f. Phys. Chem.*, 1934, **226**, 195-212.
46. EULER (H.) et ADLER (E.). — Ueber die Komponenten des Dehydrasessysteme II, III, IV. *Z. f. Phys. Chem.*, 1935, **232**, 6-26.
47. FAURE et LOEWE. — Der Alkoholspiegel im Blute gewöhnter und ungewöhnter Kaninchen nach einem Probetrunk. *B. Z.*, 1923, **143**, 47-61.
48. FISCHER (Wilfried). — Untersuchungen über die Wirkung kleinster Gaben von Athylalkohol auf das isolierte Herz. *A. für Exp. P. P.*, 1917, **80**, 93-130.
49. FLEISCHMANN (W.). — Ueber die Verwertung der Oxydationsenergie des Alkohols bei der Muskelarbeit. *B. Z.*, 1930, **219**, 7-29.
50. FRAENCKEL et NICOLAÏ. — Der Alkoholgehalt im Blut in den Organen I. Einleitung II Methodik der Alkoholbestimmung. *Deutsche Zeit. für gericht. Med.*, 1928, Band XI, p. 129-144.
51. GABBE (E.). — Ueber den Gehalt des Blutes an Alkohol nach intravenöser Injektion beim Menschen. *Deutsches Arch. für Klin. Med.*, 1917, **122**, 81-100.
52. GEPPERT (J.). — Die Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen. *A. für Exp. P. P.*, 1887, **22**, 367-384.
53. GETTLER et FREIREICH. — Determination of alcoholic intoxication during Life by spinal fluid analysis. *Journ. of Biol. Chem.*, 1931, **92**, 199-209.
54. GETTLER, NIEDERL, BENEDETTI et PICHLER. — Tho isolation of pure, anhydrous Ethylalcohol from non alcoholic human and animal tissues. *Journ. American. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 1476-1485.
55. GETTLER, NIEDERL, BENEDETTI et PICHLER. — Ibidem. *Mikrochemie*, 1932, **11**, 167-199.
56. GETTLER et TIBER. — Tho quantitative determination of ethyl alcohol in human tissues. *Archives of pathol. and labor. Medicine*, 1927, **3**, 75-83.
57. GETTLER et TIBER. — The alcoholic content of the human Brain. *Archives of pathol. and labor. Medicine*, 1927, **3**, 218-226.
58. GOLD (Harry) et JANET TRAVELL. — Strychnine in poisoning by alcohol. *Journ. of Pharmacol.*, 1934, **52**, 345-354.

59. GOSSELIN (G.). — Contribution à l'étude de la diffusion de l'alcool éthylique dans l'organisme. *Thèse doctorat d'Université*, 1933, (Sciences ; Paris).
60. GOTTSCHALK. — Bildung von Acetaldehyd. *Handbuch d. Biochemie* (Oppenheimer), 1923, **2**, 509.
61. GRÉHANT (N.). — Recherches expérimentales sur l'alcoolisme aigu. *Journ. de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1900, 36<sup>e</sup> année, p. 143-159.
62. GRÉHANT (N.). — Dosage de l'alcool dans le sang après l'ingestion d'un volume mesuré de ce liquide, courbe complète. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, **55**, 802 et 1264.
63. GRÉHANT (N.). — Recherches sur l'alcool éthylique injecté dans le sang ou dans l'estomac et sur ce qu'il devient dans l'organisme. *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1907, **9**, 978-986.
64. GRAF (O.) et FLAKE (E.). — Zur Frage des Verlaufes der Alkoholblutkonzentration nach Alkoholgaben. *Arbeitsphysiol.*, 1933, **6**, 141-168.
65. GRAF (O.). — Ueber den Zusammenhang zwischen Alkoholblutkonzentration und psychischer Alkoholwirkung. *Arbeitsphysiol.*, 1933, **6**, 169-213.
66. GROSS (R.). — Contribution à l'étude de l'eau imperméable à l'alcool. *Thèse Faculté de Médec. de Strasbourg*, 1935, 88 pages.
67. HABER (F.) et WILLSTÄTTER (R.). — Unpaarigkeit und Radikalketten im Reaktionsmechanismus organischer und enzymatischer Vorgänge. *Berichte d. deutsch. Chem. Ges.*, 1931, **64** II, 2844-2856.
68. HAGGARD, HOWARD et GREENBERG. — Studies in the absorption distribution, and elimination of ethylalcohol. I. The quantitative determination of ethylalcohol in air, blood and urine by means of iodine pentoxide. II. Excretion in urine and expired air and distribution of alcohol between air and water, blood and urine ; III. Rate of oxydation in the body. *Journ. of Pharmacology and experim. Therap.*, 1934, vol. **52**, pp. 137 ; 150 ; 167.
69. HAMILL (P.). — Cardiac metabolism of alcohol. *Journ. of Physiol.*, 1910, **39**, 476-484.
70. HANSEN. — Experimentelle Untersuchungen über gewöhnung an Alkohol bei Menschen. *B. Z.*, 1925, **160**, 291-297.
- 70 bis. HARRISON (D. C.). — The deshydrogenases of animal tissues. *Ergeb. der Enzymforsch.*, 1935, **4**, 297-332.
71. HERXHEIMER. — Grundriss der Sport Medizin. *Thieme*, Leipzig, 1933.
72. HIGGINS (H. L.). — The rapidity with which alcohol and some sugars may serve as nutriment. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1916, **41**, 258.

73. HIGGINS (H. L.). — Effect of alcohol on the respiration and the gaseous metabolism in man. *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, 1917, **9**, 441-472.
74. HIMWICH et CASTLE. — Studies in the metabolism of Muscle I. The respiratory Quotient of resting muscle. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1927, **83**, 92-113.
75. HIMWICH, NAHUM, RAKIETEN, TAZIKAS et DUBOIS. — Effects of alcohol on metabolism. *Proc. amer. Physiol. Soc. Amer. Journ. Physiol.*, 1932, **101**, 57.
76. HIRSCH (J.). — Ueber die Oxydation von Alkohol durch die Leber von an Alkohol gewöhnten Tieren. *B. Z.*, 1916, **77**, 129-145.
77. HIRSCH (P.). — Untersuchungen über Alkohol. IV. Die Bestimmung des Athylalkohols im Harn. *A. für Exp. P. P.*, 1928, **128**, 146-149.
78. HITCHCOCK et KRAFT. — The effect of ethyl alcohol on the respiratory exchanges during rest, work, and recovery. *Proc. am. Phys. Soc. Am. Journ. of Physiol.*, 1932, **101**, 57.
79. HOOGENHUIZE (Van) et NIEUWENHUIZE. — Utilisation de l'alcool dans le travail musculaire chez l'Homme. *Akad. Wet. Amsterdam*, 1913, **21**, 75.
80. JANKE (A.) et KROPACSY (S.). — Ueber die Bestimmung des Athylalkohols und seiner Oxydationsprodukte in biologischen Substraten. *B. Z.*, 1935, **278**, 30-37.
81. JANKE (A.) et KROPACSY (S.). — Beiträge zur Kenntnis des Mechanismus der Essigsäuregärung. *B. Z.*, 1935, **278**, 37-60.
82. JOKL (E.). — Untersuchungen über den Kohlenhydratumsatz des Warmblüterorganismus bei Muskelarbeit. *Pflüger's Arch.*, 1933, **232**, 687-702.
83. JUNGMICHEL (G.). — Die Resorption von Athylalkohol unter besonderer Berücksichtigung bei Alkoholgewöhnung. *Arch. für exp. P. P.*, 1933, **173**, 388-397.
84. JUNGMICHEL (G.). — Alkoholbestimmung im Blut. Methodik und forensische Bedeutung. 1 brochure 124 pages (1933). Carl Heymanns, Berlin.
85. KANAÏ. — Weitere Untersuchungen über den Einfluss des Alkohols auf die Oxydation. *B. Z.*, 1933, **262**, 41-56.
86. KAYSER (C.) et GINGLINGER (A.). — Etablissement de la thermorégulation chez les homéothermes au cours du développement. *Ann. de Physiol. et Physico-Chim. biol.*, 1929, **5**, 710-761.
87. KAYSER, BURCKARD et DONTCHEFF. — Le rythme nycthémeral chez le Pigeon. *Ann. de Physiol. et Physicochim. biol.*, 1933, **9**, 303-368.
88. KIONKA (H.). — Untersuchungen über Alkohol. Die Schwankungen im Alkoholgehalt des menschlichen Blut. *A. für Exp. P. P.*, 1928, **128**, 133-150.

89. KIONKA et HAUFE. — Untersuchungen über Alkohol. V. Mitteilung. Die Ausscheidung des Alkohols durch die Nieren. *Arch. f. exp. P. P.*, 1928, **128**, 150-164.
90. KLEWITZ. — Ueber Alkoholverbrauch durch den überlebenden Warmblüterherz. *A. für exp. P. P.*, 1923, **99**, 250.
91. KOCHMANN et HALL. — Der Einfluss des Alkohols am Hungertier auf Lebensdauer und Stoffumsatz. *Pflüger's Arch.*, 1909, **127**, 280-356.
92. KOLTA. — Das Verhalten des Blutzuckers nach Alkoholgaben. *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1933, **175**, 376-380.
93. KORTSCHAGIN et LEWITOW. — Ueber die Anwendung von Natriumsulfit als Abfangmittel von Acetaldehyd in überlebenden tierischen Geweben und im überlebenden Herzen. *B. Z.*, 1930, **224**, 63-68.
94. KRIEGER. — Die Verwertung der Energie des Alkohols für die Muskelarbeit. *Pflüger's Arch.*, 1913, **151**, 479.
95. KRUMMACHER. — Neuere Ergebnisse über den Alkohol als Energiequelle der Körperlichen Arbeit. *Tagung der deutsch. physiol. Gesell.* (Frankfurt A/M) 1927.
96. KUHN et WAGNER-JAUREGG. — Lacto-flavin (Vitamine B<sup>2</sup>) aus Leber. *Berichte d. deutsch. chem. Gesell.*, 1934, **67** II, 1770-1773.
97. KUHN (R.), WAGNER-JAUREGG (Th.) et KALTSCHMITT (H.). — Ueber die Verbreitung der Flavine im Pflanzenreich. *Berichte d. deutsch. Chem. Gesell.*, 1934, **67** II, 452-457.
98. KUHN (R.), KALTSCHMITT et WAGNER-JAUREGG. — Ueber den Flavinegehalt der Leber und Muskulatur von gesunden und B<sup>2</sup> avitaminotischen Ratten. *Z. f. Phys. Chem.*, 1935, **232**, 36-40.
99. LABBE, NEPVEUX, CHEVKI et MOUZAFFER. — Effet de l'alcool sur la glycémie et les échanges respiratoires, chez les sujets sains et diabétiques. *Arch. des Mal. de l'appareil digestif*, 1929, **19**, 1053.
100. LANDSBERG. — Ueber Alkoholgehalt tierischer Organe. *Zeit. f. Phys. Chem.*, 1904, **41**, 505-523.
101. LAUFBERGER. — Ueber den Einfluss einiger Intermediärprodukte auf den Gasstoffwechsel des Kaninchens. *B. Z.*, 1925, **158**, 259.
102. LE BRETON (E.) et SCHAEFFER (G.). — Utilisation totale de la chaleur de combustion de l'alcool éthylique par l'homéotherme à la neutralité thermique. *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, 1066.
103. LE BRETON (E.) et SCHAEFFER (G.). — Recherches sur l'action dynamique spécifique des protides chez le Lapin. Action dynamique spécifique de la peptone. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 854. — *Ibidem*. Action dynamique spécifique des acides aminés glycocolle, d-alanine ; d-l-alanine ; p. 858.

104. LE BRETON (E.) et SCHAEFFER (G.). — Action de la thyroxine sur la valeur du métabolisme basal du Lapin adulte. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 445. — *Ibidem*. Action de la thyroxine sur la valeur du métabolisme basal du Lapin au cours de la croissance, p. 448.
105. LE BRETON (E.), NICLOUX (M.) et SCHAEFFER (G.). — Coefficient d'éthyloxydation et métabolisme de base chez quelques espèces homéothermes. *C. R. Ac. Sc.*, 1935, **200**, 1133.
106. LE BRETON (E.), NICLOUX (M.) et DONTCHEFF (A.). — Microdosage dans le sang et les tissus de quantités d'alcool éthylique comprises entre 0 mg.,1 et 0 mg.,5. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 1314-1332.
107. LE BRETON (E.). — Influence du froid sur la vitesse de combustion de l'alcool éthylique chez l'homéotherme. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, 82.
108. LE BRETON (E.). — La concentration de l'alcool éthylique dans le sang permet-elle de conclure à la vitesse d'oxydation dans l'organisme ? *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 707.
109. LE BRETON (E.). — Influence de la nature de l'aliment brûlé sur la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme. Cas des protides. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 709.
110. LE BRETON (E.). — Vitesse de diffusion de l'alcool éthylique dans l'organisme selon la voie d'introduction ; dose administrée et concentration réalisée au niveau des tissus. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **117**, 704.
111. LE BRETON (E.). — Microtechnique nouvelle pour l'étude quantitative de l'oxydation de l'alcool par les tissus « in vitro ». *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 64.
112. LE BRETON (E.). — Démonstration directe de la non-utilisation de l'alcool éthylique comme source d'énergie dans le travail musculaire du Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **118**, 62.
113. LE BRETON (E.). — Détermination comparée de la vitesse d'oxydation de l'alcool dans l'organisme par les courbes d'alcoolémie et le dosage direct. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 568.
114. LE BRETON (E.). — Influence de la concentration en alcool réalisée au niveau des tissus sur sa vitesse d'oxydation « in vivo ». *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 572.
115. LE BRETON (E.). — Utilisation des variations du quotient respiratoire pour déterminer la part prise aux échanges par l'alcool éthylique. Cas du régime glucidique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 1014.
116. LEFÈVRE (J.). — Chaleur animale et bioénergétique. Alcool chap. VIII, 1911 ; 936-950. Paris, Masson, éditeur.
117. LEHMANN (Jörgen). — Aktivierung von Hefe-Alkoholdehydrogenase durch Coenzym. *B. Z.*, 1934, **272**, 95-103.

118. LEHMANN (Jörgen). — Zur Kenntnis biologischer Oxydations-Reduktions Potentiale. Vorläufige Potentialmessungen im System Alkoholdehydrogenase-Acetaldehyd. *B. Z.*, 1934, **274**, 321-328.
119. LEHMANN (Jörgen). — Aktivierung von Alkoholdehydrogenase in Muskel, Leber, und Tumorgewebe durch Coenzym. *B. Z.*, 1934, **272**, 144-152.
120. LÉVY (Jeanne). — Alcoolisme expérimental. Mécanisme de l'accoutumance à l'alcool. *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **199**, 973-976.
121. LÉVY (Jeanne). — Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale aux poisons. I. Alcoolisme expérimental. II. Fixation de l'alcool sur les tissus de l'organisme accoutumé à cette substance. III. L'accoutumance à l'alcool peut-elle être considérée comme une conséquence de l'hyposensibilité cellulaire ? *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **17**, 13-59.
122. LILJESTRAND et LINDE. — Ueber die Ausscheidung des Alkohols mit der Expirationsluft. *Skand. Arch. Physiol.*, 1930, **60**, 273-298.
123. LOMBROSO (M.) et SUNZERI (E. G.). — Recenti ricerche e discussioni sul valore alimentare dell'alcool e la sua pretesa azione dinamico specifica totalitaria. *Atti della R. Accad. delle Scienze di Palermo*, annuo 1930.
124. LOMBROSO (M.) et SUNZERI (E. G.). — Alcool e Metabolismo gassoso. Sulla pretesa azione dinamico specifica totalitaria dell'alcool. *Arch. Intern. de Pharmacologie et de Thérapie*, 1931, vol. XLI, fasc. 4, 387-409.
- 124 bis. LUNDIN. — Verhalten zugesetzten Alkohols in Hefesuspensionen. *B. Z.*, 1923, **142**, 454.
- 124 ter. LUNDIN. — Ueber den Einfluss des Sauerstoffs auf die assimilatorische und dissimilatorische Tätigkeit der Hefe. *B. Z.*, 1923, **141**, 310.
125. LUNDGAARD. — Ueber die Ursachen der spezifischen dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe. *Skandinav. Archiv. für Physiol.*, 1931, **62**, 243-281.
126. LUNDGAARD. — Weitere Untersuchungen über die Einwirkung Halogenessigsäure auf den Spaltungs und Oxydationsstoffwechsel. *B. Z.*, 1932, **250**, 61-88.
127. MAC DOUGALL et SMITH. — The effects of alcohol and some other drugs during normal and fatigued Conditions. *Med. Research council. Special Report Series*, n° 56 (London).
128. MASUDA. — Ueber das Auftreten aldehydartiger Substanzen bei der Leber durchblutung und über Acetessigsäurebildung aus Athylalkohol. *B. Z.*, 1912, **45**.
129. MELLANBY (E.). — Alcohol ; its absorption into and disappearance from the blood under different conditions. *Med. Research Council Special Report Series*, 1919, n° 31, London.

130. MELLANBY (E.). — Discussion of the value of alcohol as a therapeutic agent. *Proc. Roy. Soc. of Med.*, 1920, **13**, 31.
131. MELLANBY (E.). — Alcohol and alcoholic intoxication. *British Journ. Inebriety*, 1920, **17**, 157-178.
132. MENDEL (Lafayette) et HILDITCH (W.). — The influence of alcohol upon nitrogenous metabolism in men and animals. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1910, **27**, 1-23.
133. MEYER (I.A.). — Alkohol und B. Avitaminosen. *Klin. Wochenschr.*, 1933, **12**, n° 46, 1811.
134. MEYER (F.). — Energieumsatz und Wirkungsgrad des Alkohol-gewöhnten unter dem Einfluss von Alkohol. *Arbeitsphysiologie*, 1931, **4**, 433-442.
135. MEYER (H. H.). — Die Beziehungen des Widmarkschen Faktor  $\beta$  und  $r$  beim Kaninchen und der Wirkung des Alkohols auf seine eigene Oxydation im Körper sowie der Vergleich zwischen Blutalkoholkurve und Blutzuckerkurve. *B. Z.*, 1935, **276**, 174-182.
136. MEYERHOF. — Ueber den Einfluss des Sauerstoffes auf die alkoholische Gärung der Hefe. *B. Z.*, 1925, **162**, 43-83.
- 136 bis. MEYERHOF. — *Handbuch Physiol.*, Bethe 1925, **8**, 476.
137. MEYERHOF et KIESSLING. — Ueber die phosphorylierten Zwischenprodukte und die letzten Phasen der Alkoholischen Gärung. *B. Z.*, 1933, **267**, 313.
- 137 bis. MEYERHOF. — Sur les processus intermédiaires dans la dégradation des glucides. Formation d'acide lactique et fermentation alcoolique. *Annales Institut Pasteur*, 1934, **53**, 221-242.
138. MILES (W. R.). — Effects of alcohol on psycho-physiological Functions. *Publ. Carnégie*, 1918, n° 266, 144 pages.
139. MILES (W. H.). — The comparative concentrations of alcohol in human blood, and urine at intervals after ingestion. *Journ. of pharm. and Exp. Therap.*, 1922, **20**, 265.
140. MILES (W. H.). — Alcohol and Human Efficiency : Experiments with moderate quantities and dilute solutions of ethyl alcohol on human subjects. *Publ. Carnégie*, 1924, n° 333, 298 pages.
141. MIZUSAWA (H.). — Beiträge zur Kenntniss der Alkoholoxydase. *Journ. of Biochem.*, 1933, **18**, 243-258. Analysé dans Rona Berichte, 1934, **79**, 676.
142. MOLLESTAD. — Eine Mikromethode zur Bestimmung von Athylalkohol in Organen. *B. Z.*, 1934, vol. **275**, p. 136-146.
143. MULLER (D.). — Untersuchungen über Oxydasen in getötenen Essigbakterien I. *B. Z.*, 1931, **238**, 253-267.
144. MULLER (D.). — Der Abbau von Methylalkohol, Formaldehyd, Ameisensäure, durch lebende und getötete Essigbakterien. *B. Z.*, 1932, **254**, 97-101.

145. MULLER (D.). — Das Verhalten getöteter Essigbakterien gegenüber  $O_2$  und Chinon als Wasserstoffakzeptoren. *B. Z.*, 1932, **254**, 102-111.
146. MULLER (D.). — Alkoholdehydrase aus Hefe losgelöst. *B. Z.*, 1933, **262**, 239-247.
147. MULLER (D.). — Alkoholdehydrase aus Hefe II. *B. Z.*, 1934, **268**, 152-157.
148. MULLIN. — The effect of alcohol on body temperature and motility during sleep. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1933, **105**, 74-75.
- 148 bis. MYRBÄCK. — Zur Kenntniss der Cozymase. *Zeit. Physiol. Chem.*, 1934, **225**, 125-131 et 199.
149. NEUBAUER (O.). — Utilisation de l'alcool chez le diabétique. *Munchener Medizin. Wochen.*, 1906, **53**, 791-793.
150. NEUBERG et NORD. — Anwendungen der Abfangmethode auf die Bakteriengärungen. II. Festlegung der Aldehydstufe bei der Essiggärung. *B. Z.*, 1919, **96**, 158.
151. NEUBERG et HIRSCH (J.). — Ueber den Verlauf der Alkoholischen Gärung bei alkalische Reaktion II. Gärung mit lebenden Hefe in alkalischen Lösungen. *B. Z.*, 1919, **96**, 175.
152. NEUBERG et GOTTSCHALK. — Quantitative Untersuchungen über die Bildung und Herkunft des Acetaldehyds im intermediären Zellstoffwechsel der Warmblüter. *B. Z.*, 1924, **146**, 164-184.
153. NEUBERG et GOTTSCHALK. — Abtrennung und Identifizierung des intermediären Stoffwechsel überlebender Warmblütierzellen gebildeten Acetaldehyds. *B. Z.*, 1924, **146**, 185-187.
154. NEUBERG et GOTTSCHALK. — Ueber die Bedeutung der Acetaldehydbildung im Froschmuskel und ihre Zahlenmässige Beziehung zur Atmung. *B. Z.*, 1925, **158**, 253-255.
155. NEUBERG et GOTTSCHALK. — Ueber das physiolog. Verhalten des Acetoins. *B. Z.*, 1925, **162**, 484-87.
156. NEUBERG et WINDISCH. — Ueber die Essiggärung und die chemischen Leistungen der Essigbakterien. *B. Z.*, 1925, **166**, 454-481.
157. NICLOUX (Maurice). — Dosage de l'alcool éthylique dans des solutions où cet alcool est dilué dans des proportions comprises entre 1/500 et 1/3000. *C. R. Soc. Biol.*, 1896, 10<sup>e</sup> série III, 841.
158. NICLOUX (Maurice). — Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme. Détermination d'un alcoolisme congénital. *Thèse Faculté des Sciences*, 1 vol. 68 p., 1900, O. Doin, éditeur, Paris.
159. NICLOUX (M.) et Mlle NOWICKA (V.). — Contribution à l'étude de la perméabilité et du pouvoir absorbant de la vessie. *Journ. de Physiol. et de Pathol. générale*, 1913, **15**, 296.

160. NICLOUX (Maurice). — Recherches sur l'alcool éthylique. I. Microdosage. II. Combustion dans l'organisme : a) de l'homéotherme de petite taille ; b) du poecilotherme à différentes températures. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1931, **13**, 857-918.
161. NICLOUX (Maurice). — Recherches sur l'alcool éthylique III. Combustion de l'alcool chez un homéotherme (Souris) placé au point de neutralité thermique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 861-872.
162. NICLOUX (M.) et GOSSELIN (G.). — Recherches sur l'alcool éthylique. V. Diffusion de l'alcool éthylique : a) *In vitro* dans des liquides organiques placés dans des sacs de collodion ; b) *In vivo*, chez le Poisson ; rôle de l'eau des tissus. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 338.
163. NICLOUX (Maurice). — L'eau des tissus : possibilité de mettre en évidence une eau imperméable à l'alcool éthylique ; sa fixation par les protéides ; sa mesure ; ses variations. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 822-864.
164. NYMAN et PALMLÖW. — On the effect of muscular exercise on the metabolism of ethyl alcohol. *Skand. Arch. für Physiol.*, 1934, **68**, 271-294.
165. OLOW (J.). — Ueber den Uebergang des Aethylalkohol in die Milchstillende Frauen. *B. Z.*, 1923, **134**, 553.
166. OLOW (J.). — Studien über die Umsetzungsgeschwindigkeit des Athylalkohols beim Kaninchen. *B. Z.*, 1924, **148**, 433.
167. PARNAS (J.). — Ueber fermentative Beschleunigung der Canizaroschen Aldehydumlagerung durch Gewebsäfte. *Biochem. Ztschr.*, 1910, **28**, 275-294.
168. PRINGSHEIM. — Chemische Untersuchungen über das Wesen der Alkoholtoleranz. *B. Z.*, 1908, **112**, 143-192.
- 168 bis. QUASTEL (J. H.). — Dehydrogenations produced by resting bacteria. IV. A theory of the mechanism of oxidations and reductions *in vivo*. *Biochem. Journ.*, 1926, **20**, 166.
169. RAPPORT, CANZANELLI et GUILD. — Ethylalcohol as a fuel in muscular exercise. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1934, **109**, 86.
170. REACH. — Ueber das Vorkommen von Athylalkohol und Athylester im Tierkörper. *B. Z.*, 1907, **3**, 326.
171. REICHEL et WETZEL. — Ueber die Aldehydrase der Leber. *Z. f. Phys. Chem.*, 1934, **224**, 176-186.
172. REID (Alb.). — Manometrische Messung der Sauerstofflosen Atmung. Versuche mit Essigbakterien. *B. Z.*, 1931, **242**, 159-169.
173. ROBERTSON et CLARK. — The uptake of ethylalcohol by the isolated tortoise's heart. *Biochem. Journ.*, 1933, **27**, 83.
174. ROSEMAN (R.). — Der Alkohol als Nahrungsstoff. *Pflüger's Archiv.*, 1903, **100**, 348-366.
175. ROSEMAN (R.). — Alkohol. Handbuch der Biochemie. Lieferung 25/26. VIII, 482 (2<sup>e</sup> édition) 1925.

- 175 bis. SCHAEFFER (G.). — Voir LE BRETON et SCHAEFFER n<sup>os</sup> 102-103-104-105.
176. SCHOTTMULLER et SCHUMM. — Nachweis von Alkohol in der Spinalflüssigkeit von Säufern. *Neurolog. Centralblatt.*, 1912, n<sup>o</sup> 16.
177. SCHUMM et FLEISCHMANN. — Untersuchungen über den Alkoholgehalt der Spinalflüssigkeit bei Alkoholisten und Deliranten. *Deut. Arch. für Nervenheilkunde*, 1913, **46**, 295.
178. SCHWARZ (F.). — Der Alkoholnachweis in der forensischen Praxis unter besonderer Berücksichtigung der Technik. *Deutsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Medizin.*, 1927, **10**, 377-407.
179. SCHWARZ (F.). — Ibidem. *Schweiz. Med. Wochen.*, 1926, **7**, 923.
180. SCHWEISHEIMER. — Der Alkoholgehalt des Blutes unter verschiedenen Bedingungen. *Deutsch. Arch. für Klin. Med.*, 1913, **160**, 271.
181. SIMON (E.). — Ueber das zymatische System und die Wirkungen der Essigbakterien. *B. Z.*, 1930, **224**, 253-291.
182. SIMONIN. — Recherches médico-légales sur l'intoxication alcoolique aiguë. *Strasbourg-Médical*, 1926, 84<sup>e</sup> année, **1**, 175-203.
183. SIMONIN. — Contribution à l'étude expérimentale de l'alcoolisme aigu. *Journ. Physiol. Pathol. génér.*, 1930, **28**,
184. SIMONSON (E.). — Zur Pharmakologie des Energieumsatzes beim Menschen. II. Die Wirkung von Alkohol und Thyroïden auf den Energieumsatz. *Archiv. für Exp. P. P.*, 1927, **120**, 259-280.
185. SOMMERKAMP. — Die Verwertung der Energie des Alkohols für die Muskelarbeit beim Hungernden. *Pflüger's Arch.*, 1924, **204**, 528-538.
- 185 bis. SONDERHOFF. — Das dehydrierende Fermentsystem der Hefe. *Enzymforschung*, 1934, **3**, 163-181.
186. SOUTHGATE (H. W.). — Note on the determination by distillation of volatile constituents in blood, with special reference to the estimation of alcohol. *Biochem. Journ.*, 1924, **18**, 101-104.
187. SOUTHGATE (H. W.). — The effect of alcohol under varying conditions of diet on man and animals with some observations on the fate of alcohol in the body. *Biochem. Journ.*, 1925, **19**, n<sup>o</sup> 5, 737-745.
188. STEPP (W.). — Ueber das Auftreten von Acetaldehyd im Körper beim Abbau des Athylalkohols. *A. für Exp. P. P.*, 1920, **87**, 148-152.
189. STEPP et ROTHMANN-MANHEIM. — Untersuchungen über den Acetaldehydgehalt des Harns bei Gesunden und Kranken. *B. Z.*, 1924, **146**, 349.

190. STRASZMANN. — Untersuchungen über den Nährwert und die Ausscheidung des Alkohols. *Pflüger's Arch.*, 1891, **49**, 315.
191. TAYLOR (A. E.). — On the derivation of ethylalcohol contained in the muscle. *Journ. Biol. Chem.*, 1913, **15**, 217-220.
192. TERROINE et BONNET. — Utilisation par l'organisme de l'énergie libérée par les oxydations et le problème de la valeur alimentaire de l'alcool. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, 1223.
- 192 bis. THEORELL (H.). — Das Gelbe Oxydationsferment. *B. Z.*, 1935, **278**, 263-289.
193. TÖGEL, BREZINA et DÜRIG. — Ueber die Kohlenhydratsparende Wirkung des Alkohols. *B. Z.*, 1913, **50**, 296.
194. TROSCHKE (Gunther). — Kann der Athylalkohol als Material für die Oxydation bei der Muskeltätigkeit dienen ? *Pflüger's Arch.*, 1935, **235**, 785-788.
195. TUOVINEN. — Ueber den Alkoholgehalt des Blutes unter verschiedenen Bedingungen. W. de Gruyter Verlag. Berlin, 1 vol, 134 pages (1930).
196. TURNER. — Blood Alcohol and its relation to intoxication. *Journ. of Pharm. and Exp. Therap.*, 1932, **44**, 305-324.
197. VERNON. — The alcohol problem. *Baillière Tindall*, London, 1928, 1 vol., 252 p.
198. VERNON (H. M.). — The influence of alcohol on manual work and neuromuscular coordination. *Med. Research. Council. Special Report Series*, n° 34, London.
199. VOLLMER. — Tiergrösse und Alkoholempfindlichkeit. *Arch. für exper. P. P.*, 1931, **160**, 656-662.
200. VOLLMER. — Untersuchungen über oxydative Giftung und Entgiftung in Abhängigkeit von der Gewöhnung. *Arch. für Exp. P. P.*, 1932, **166**, 405-431.
201. VÖLTZ et BAUDREXEL. — Ueber die vom tierischen Organismus unter Verschiedenen Bedingungen ausgeschiedenen Alkoholmengen. II. Einfluss der Muskelarbeit auf die Ausscheidung des Alkohols in Atmung und Harn. *Pflüger's Archiv.*, 1911, **148**, 47-88.
202. VÖLTZ et BAUDREXEL. — Ueber die vom tierischen Organismus unter verschiedenen Bedingungen ausgeschiedenen Alkoholmengen. *Pflüger's Archiv.*, 1911, **138**, 85-133.
203. VÖLTZ et BAUDREXEL. — Ueber die vom tierischen Organismus unter verschiedenen Bedingungen Ausgeschiedenen Alkoholmengen. IV. Ueber den Einfluss der Dosierung und der Aussentemperatur auf die Alkoholausscheidung durch Harn und Atmung und über die Resorption des Alkohols durch die Harnblase. *Pflüger's Archiv.*, 1913, **152**, 567-578.
204. VÖLTZ, BAUDREXEL et DIETRICH. — Ueber die Resorption des Alkohols durch die Harnblase. *Pflüger's Archiv.*, 1912, **145**, 186-209.

205. VÖLTZ et DIETRICH (W.). — Die Beteiligung des Methylalkohols und des Athylalkohols am gesamten Stoffumsatz im tierischen Organismus. *B. Z.*, 1912, **40**, 15.
206. VÖLTZ et DIETRICH (W.). — Ueber die Geschwindigkeit der Alkoholresorption und Oxydation durch den an Alkohol gewöhnten bzw. durch den nicht daran gewöhnten tierischen Organismus. Die Beteiligung des Alkohols am Gesamtstoffwechsel. *B. Z.*, 1914, **68**, 118-139.
207. WAELSCH (H.) et KLEPETAR (G.). — Ueber die Dehydrasen und Wasserstoffdonatoren im Gehirn narkotisierter, hypnotisierter und mit monoiodessigsäure vergifteter Tiere. *Pflüger's Arch.*, 1934, **235**, 60-69.
208. WAGNER (Jauregg), RAUEN et MOLLER (E. F.). — Ueber die Wirkungsweise des Vitamins B<sup>2</sup> und die Beteiligung von Flavoproteinen an enzymatischen Dehydrierungen. *Z. f. Phys. Chem.*, 1934, **228**, 273-274.
209. WAGNER (Jauregg), RAUEN et MOLLER (E. F.). — Ueber Flavinatmung. *Z. f. Chem.*, 1934, **224**, 67-78.
210. WAGNER (Jauregg), RAUEN et MOLLER (E. F.). — Bemerkung zur Arbeit über Flavinatmung. *Z. f. Phys. Chem.*, 1934, **225**, 145-146.
- 210 bis. WARBURG et CHRISTIAN. — Ueber das gelbe Ferment und seine Wirkungen. *B. Z.*, 1933, **266**, 377-411.
211. WEISS et REISS. — Ueber die Wirkung des Alkohols auf den respiratorischen Stoffwechsel. *Zeit. f. die gesam. exper. Med.*, 1923, **38**, 420-427.
212. WIDMARK (E. M. P.). — Eine Mikromethode zur Bestimmung von Athylalkohol im Blut. *B. Z.*, 1922, **131**, 473-484.
213. WIDMARK (E. M. P.). — Blutproben für gerichtsmedizinische Alkoholbestimmungen. *B. Z.*, 1929, **218**, 465-467.
214. WIDMARK (E. M. P.). — Les lois cardinales de la distribution et du métabolisme de l'alcool éthylique dans l'organisme humain. *Lunds Universitets Arsskrift N. F.*, 1930, Avd 2, **26**, n° 9 (58 pages).
215. WIDMARK (E. M. P.). — Zur Frage nach dem Übergang des Alkohols in den Harn durch Diffusion. *B. Z.*, 1929, **218**, 445-452.
216. WIDMARK (E. M. P.). — Alkoholdosis und Berausungsgrad. *Internat. Zeit. gegen den Alkoholismus*, 1930, Heft 5, p. 11, Neuland Verlag, Berlin.
217. WIDMARK (E. M. P.). — Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwenbarkeit der gerichtlichmedizinischen Alkoholbestimmung. *Fortschritte der Naturw. Forschung.*, 1932. Neue Folge Heft 11, 1 brochure, 140 pages. Urban et Schwarzenberg, édit., Berlin.

218. WIDMARK (E. M. P.). — Ueber die Einwirkung von Aminosäuren auf den Alkoholgehalt des Blutes. *B. Z.*, 1933, **265**, 237-240.
219. WIDMARK (E. M. P.). — Verteilung und Umwandlung des Athylalkohols im Organismus des Hundes. *B. Z.*, 1933, **267**, 128-134.
220. WIDMARK (E. M. P.). — Der Einfluss der Nahrungsbestandteile auf den Alkoholgehalt des Blutes. *B. Z.*, 1933, **267**, 135-142.
221. WIDMARK (E. M. P.). — Studien über den Einfluss verschiedener Nahrungsbestandteile auf den Athylalkoholgehalt des Blutes. *B. Z.*, 1934, **270**, 297-308.
222. WIELAND (H.) et FRAGE (K.). — Zur Kenntniss der Leberdehydrase. *Z. f. Phys. Chem.*, 1930, **186**, 195-204.
223. WIELAND (H.) et WILLE (Franz). — Weitere Versuche über die Dehydrierung von Alkohol durch Hefe. *XLI Liebigs Annalen*, 1935, **515**, 260-272.
224. WIELAND (H.) et WILLE (Franz). — Zur Aeroben Dehydrierung von Alkohol durch Hefe. *Liebigs Annalen*, 1933, **503**, 70-84.
225. WIELAND (H.). — Ueber den Verlauf der Oxydations-Vorgänge, 1933, 1 vol. Enke, éditeur (96 pages).
226. WINDISCH (F.). — Wirksamkeit des Acetaldehyddismutierenden Enzyms beim aerogenen Zellstoffwechsel. *B. Z.*, 1932, **250**, 466-486.
227. WOLFERS (J.). — Untersuchungen über den Einfluss einiger Stickstofffreier Substanzen speziell des Alkohols, auf den tierischen Stoffwechsel. *Pflüger's Archiv.*, 1883, **32**, 222-279.
- 227 bis. WOOLF (B.). — Some enzymes in *B. coli communis* which act on fumaric acid. *Biochem. Journ.*, 1929, **23**, 472.
228. WURMSER (R.). — Oxydations et Réductions. Presses Universitaires, 1 vol., Paris, 1930.
229. WURMSER (R.). — L'électroactivité dans la Chimie des cellules. Hermann et Cie, éditeurs, Paris, 1935.
230. ZALESKI. — Ueber die Alkoholoxydation durch die Samenpflanzen. *B. Z.*, 1914, **69**, 289-293.
231. ZUNTZ et BERDEZ. — Beitrag zur Kenntnis der Einwirkung des Weingeistes auf den Respirationsprocess. des Menschen. *Fortschritte der Medizin*, 1887, Heft 1.
-

# TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                                                                                                                    | Pages. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| INTRODUCTION .....                                                                                                                                                                 | 9      |
| TECHNIQUES UTILISEES.                                                                                                                                                              |        |
| I. — <i>Techniques chimiques</i> .....                                                                                                                                             | 15     |
| 1° Le dosage de l'alcool éthylique .....                                                                                                                                           | 15     |
| A. Historique .....                                                                                                                                                                | 15     |
| B. Description des techniques utilisées .....                                                                                                                                      | 17     |
| a) Dosage précis de quantités d'alcool comprises entre 1 et 5 mg. par la technique de Maurice NICLOUX .....                                                                        | 17     |
| b) Submicrodosage de quantités d'alcool comprises entre 0 mg.,5 et 0 mg.,1 par la technique de WIDMARK .....                                                                       | 20     |
| c) Submicrodosage de quantités d'alcool comprises entre 0 mg.,5 et 0 mg.,1 par la technique de LE BRETON, M. NICLOUX et A. DONTCHEFF..                                             | 22     |
| 2° Détermination du coefficient d'éthyloxydation par la méthode directe de M. NICLOUX .....                                                                                        | 33     |
| Description des différents temps jusqu'à l'obtention du distillat. Méthode personnelle de corrections pour l'alcool normalement contenu dans le tube digestif des herbivores ..... | 37     |
| II. — <i>Techniques physiologiques</i> .....                                                                                                                                       | 41     |
| 1° Technique de mesure des échanges par la méthode pondérale de HALDANE. Améliorations apportées au montage et à la captation de H <sup>2</sup> O et de CO <sup>2</sup> .....      | 41     |
| 2° Technique utilisée pour estimer l'augmentation des échanges du Rat pendant le travail.....                                                                                      | 50     |
| 3° Microtechnique personnelle pour l'étude quantitative de l'oxydation de l'alcool par les tissus <i>in vitro</i> ....                                                             | 51     |

PREMIÈRE PARTIE.

|                                                                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>L'alcool éthylique normalement présent dans l'organisme ; sa valeur quantitative ; son origine .....</b> | <b>55</b> |
| 1° Quantités d'alcool normalement présentes chez les animaux supérieurs.                                    |           |
| 2° Origine de l'alcool endogène.                                                                            |           |
| A. L'alcool endogène est-il d'origine intestinale ?                                                         |           |
| B. L'alcool endogène est-il un métabolite provenant du catabolisme des glucides ?                           |           |
| 3° Réactions qui permettent de comprendre l'origine de l'alcool endogène.                                   |           |

DEUXIÈME PARTIE.

|                                                                                                                                                                                                 |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Influence de la concentration en alcool éthylique réalisée au niveau des tissus sur sa vitesse d'oxydation chez les homéothermes.</b>                                                        |           |
| Expériences préliminaires .....                                                                                                                                                                 | 66        |
| <b>CHAPITRE I. — <i>Etude de la diffusion de l'alcool dans l'organisme</i> .....</b>                                                                                                            | <b>72</b> |
| 1° Définition de l'équilibre de diffusion.                                                                                                                                                      |           |
| 2° Diffusion de l'alcool après injection intraveineuse. Evolution de l'alcoolémie.                                                                                                              |           |
| 3° Diffusion de l'alcool après injection intrapéritonéale.                                                                                                                                      |           |
| 4° Diffusion de l'alcool après injection sous-cutanée.                                                                                                                                          |           |
| 5° Diffusion de l'alcool après ingestion.                                                                                                                                                       |           |
| <b>CHAPITRE II. — <i>Répartition de l'alcool dans l'organisme pendant ou après la diffusion</i> .....</b>                                                                                       | <b>83</b> |
| <b>CHAPITRE III. — <i>Valeur comparée des méthodes d'estimation de l'alcool oxydé in vivo. Critique des travaux concernant la vitesse d'oxydation en fonction de la concentration</i> .....</b> | <b>88</b> |
| 1° Méthode directe de M. NICLOUX .....                                                                                                                                                          | 88        |
| Examen des travaux de GRÉHANT, PRINGSHEIM, VÖLTZ et DIETRICH.                                                                                                                                   |           |
| Travaux de M. NICLOUX sur le coefficient d'éthyloxydation.                                                                                                                                      |           |

|                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2° Méthode indirecte à partir des valeurs de l'alcoolémie.                                                                                                         | 91  |
| Examen des travaux de N. GRÉHANT ; SCHWEISHEIMER ; MELLANBY ; E. WIDMARK ; HAGGARD et GREENBERG.                                                                   |     |
| 3° Recherches personnelles .....                                                                                                                                   | 99  |
| I. Valeur de la technique de WIDMARK pour estimer l'alcool oxydé dans l'organisme .....                                                                            | 99  |
| A. La concentration de l'alcool dans le sang permet-elle de conclure à la concentration dans l'organisme total ? .....                                             | 99  |
| a) Comparaison entre les valeurs de r déterminées directement et par le calcul de WIDMARK.                                                                         |     |
| b) Constance du facteur r déterminé directement chez les divers individus d'une même espèce. Lapin ; Rat blanc.                                                    |     |
| B. Examen de la constante $\beta$ .....                                                                                                                            | 106 |
| a) Constance de $\beta$ chez un individu donné au cours d'une expérience.                                                                                          |     |
| b) Constance de $\beta$ chez les divers individus d'une même espèce. Lapin ; Rat blanc.                                                                            |     |
| II. Comparaison des valeurs du coefficient d'éthyl-oxydation obtenues chez le Lapin par le procédé direct et par la méthode de WIDMARK .....                       | 114 |
| CHAPITRE IV. — <i>Recherches personnelles sur l'influence de la concentration en alcool réalisée au niveau des tissus sur sa vitesse d'oxydation in vivo</i> ..... | 117 |

### TROISIÈME PARTIE.

#### Signification physiologique de l'oxydation de l'alcool dans l'organisme.

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE I. — <i>L'alcool n'a pas d'action dynamique spécifique</i> ..... | 122 |
| 1° Historique .....                                                       | 122 |
| 2° Recherches personnelles .....                                          | 128 |
| A. Détails techniques.                                                    |     |

- B. Mesure des échanges après administration d'éthanol chez les animaux mis dans les conditions du métabolisme de base.
- C. Cas des animaux se trouvant dans des conditions nutritives variées.

|                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE II. — <i>Substitution de l'alcool aux divers aliments à la neutralité thermique et en l'absence de travail musculaire chez les homéothermes. Critique des méthodes employées ; résultats personnels</i> ..... | 135 |
| 1° Examen des résultats obtenus par l'emploi de la méthode des quotients respiratoires pour l'étude des substitutions de l'éthanol aux aliments .....                                                                  | 136 |
| 2° La méthode directe pour étudier la substitution de l'alcool aux autres substances énergétiques .....                                                                                                                | 141 |
| Expériences personnelles.                                                                                                                                                                                              |     |
| Grandeur de la substitution. Comparaison des résultats obtenus par la méthode directe et la méthode des quotients respiratoires.                                                                                       |     |
| CHAPITRE III. — <i>Grandeur de la consommation d'alcool chez quelques espèces homéothermes et facteurs qui la modifient</i> .....                                                                                      | 147 |
| Historique .....                                                                                                                                                                                                       | 147 |
| I. — Conditions expérimentales à réaliser pour la détermination du C. E. O. des différentes espèces d'homéothermes .....                                                                                               | 148 |
| II. — Résultats expérimentaux .....                                                                                                                                                                                    | 152 |
| A. Facteurs modifiant le C. E. O. à l'intérieur d'une même espèce .....                                                                                                                                                | 152 |
| 1° Influence de la race.                                                                                                                                                                                               |     |
| 2° Influence du sexe.                                                                                                                                                                                                  |     |
| 3° Influence de l'âge.                                                                                                                                                                                                 |     |
| 4° Influence des conditions nutritives : a. jeûne ; b. action des protides.                                                                                                                                            |     |
| 5° Influence de l'accoutumance.                                                                                                                                                                                        |     |
| B. Valeurs comparées du C. E. O. et du métabolisme de base chez quelques espèces d'homéothermes..                                                                                                                      | 167 |

|                                                                                                                                                                                                   |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE IV. — <i>La non-utilisation de l'alcool comme source d'énergie dans la lutte contre le froid</i> .....                                                                                   | 169 |
| Recherches personnelles .....                                                                                                                                                                     | 170 |
| A. Expériences faites sur des sujets différents : Lapin ; Cobaye ; Souris ; Rat.                                                                                                                  |     |
| B. Expériences faites sur un même sujet : Rat blanc souche Wistar.                                                                                                                                |     |
| C. Conclusions.                                                                                                                                                                                   |     |
| CHAPITRE V. — <i>Le problème de l'utilisation de l'alcool dans le travail musculaire. — Démonstration directe de la non-utilisation de l'éthanol comme source d'énergie pour le travail</i> ..... | 177 |
| I. — Historique .....                                                                                                                                                                             | 177 |
| 1° Recherches basées sur les variations de l'élimination azotée.                                                                                                                                  |     |
| 2° Recherches basées sur les variations du quotient respiratoire.                                                                                                                                 |     |
| 3° Recherches basées sur la considération de l'évolution des courbes d'alcoolémie.                                                                                                                |     |
| II. — Recherches personnelles .....                                                                                                                                                               | 184 |
| 1° Recherches faites sur des sujets différents.                                                                                                                                                   |     |
| 2° Recherches faites sur le même sujet au repos puis au travail.                                                                                                                                  |     |
| 3° Recherches faites sur des Rats entraînés au travail et accoutumés à l'alcool.                                                                                                                  |     |
| 4° Conclusions.                                                                                                                                                                                   |     |
| CHAPITRE VI. — <i>Influence sur la grandeur du coefficient d'éthyloxydation de quelques facteurs modifiant la valeur des échanges respiratoires</i> .....                                         | 189 |
| Action des hyperthermisants.                                                                                                                                                                      |     |
| Action de la thyroxine.                                                                                                                                                                           |     |
| Action des anesthésiques.                                                                                                                                                                         |     |

#### QUATRIÈME PARTIE.

|                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----|
| Biochimie de l'oxydation de l'alcool éthylique chez les êtres vivants ..... | 193 |
| I. — Les stades de l'oxydation de l'éthanol .....                           | 193 |
| 1° Formation d'acétaldéhyde.                                                |     |

|                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2° Oxydation de l'acétaldéhyde.                                                                        |     |
| A. Par déshydrogénation simple.                                                                        |     |
| B. Par dismutation.                                                                                    |     |
| C. Autres voies de transformation de l'acétaldéhyde.                                                   |     |
| 3° Sort de l'acide acétique.                                                                           |     |
| II. — Systèmes enzymatiques assurant l'oxydation de l'éthanol jusqu'au stade acide acétique .....      | 201 |
| 1° Déshydrases qui transforment l'éthanol en acide acétique .....                                      | 202 |
| A. L'alcooldéhydrase et l'aldéhydrase.                                                                 |     |
| 1. Le problème de leur identité.                                                                       |     |
| 2. Donateurs d'hydrogène sur lesquels agit le ferment.                                                 |     |
| 3. Accepteurs d'hydrogène.                                                                             |     |
| 4. Influence des concentrations en donateur et en accepteur sur la vitesse d'oxydation.                |     |
| B. Aldéhyde-mutase.                                                                                    |     |
| C. Action du cyanure de potassium et des inhibiteurs sur l'alcooldéhydrase.                            |     |
| 2° Les coenzymes et les transporteurs qui interviennent dans la déshydrogénation de l'alcool .....     | 209 |
| A. La cozymase est une codéhydrase.                                                                    |     |
| B. Flavinenzyme.                                                                                       |     |
| III. — Mécanisme d'action de l'alcooldéhydrase.....                                                    | 216 |
| 1° Généralités.                                                                                        |     |
| 2° L'oxydation de l'éthanol et de l'acétaldéhyde considérées comme des réactions par chaîne d'énergie. |     |

## CINQUIÈME PARTIE.

|                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Discussion des résultats. Hypothèses physiologiques et biochimiques auxquelles ils conduisent..... | 219 |
| Conclusions.....                                                                                   | 230 |
| Bibliographie.....                                                                                 | 238 |

## 2<sup>e</sup> THÈSE.

---

Proposition donnée par la Faculté :

**Les catalyseurs thermolabiles des phénomènes  
d'oxydo-réduction.**

---

Vu et approuvé :

Paris, le 26 Mars 1934.

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,*

Ch. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris*

S. CHARLÉTY.





TABLEAU VI  
DIFFUSION DE L'ALCOOL APRES INJECTION INTRAPERITONEALE

S O U R I S (Pas de jeûne - Régime varié - Température des expériences 29°)

| N° & poids de l'animal en g | Titre de la solution d'alcool injectée en g % | Dose injectée en g par kg | Durée de l'expérience en minutes | C.E.O. en mg par kg et heure | Concentration en alcool |                         |                         | Facteur r           |                        |
|-----------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|
|                             |                                               |                           |                                  |                              | du sang en g. par litre | du cerveau en g. par kg | de l'animal en g par kg | C. animal dans sang | C. animal dans cerveau |
| S IO - 18.51                | 10                                            | 0.5                       | 45                               | 585                          | 0.170                   | 0.150                   | 0.095                   | 0.56                | 0.63                   |
| S 5 - 23.7                  | 20                                            | 1                         | 30                               | 754                          | 0.870                   | 0.749                   | 0.664                   | 0.78                | 0.88                   |
| S II - 19.8                 | 10                                            | 1                         | 47.5                             | 540                          | 0.710                   | 0.670                   | 0.560                   | 0.79                | 0.83                   |
| S 4 - 26.9                  | 20                                            | 2                         | 13                               | 836                          | 1.642                   | 1.596                   | 1.818                   | 1.107               | 1.14                   |
| S 6 - 25.5                  | 20                                            | 2                         | 30                               |                              | 1.80                    | 1.70                    | 1.56                    | 0.86                | 0.91                   |
| S 3 - 28.9                  | 20                                            | 2.7                       | 33                               | 813                          | 2.00                    | 1.85                    | 1.63                    | 0.81                | 0.88                   |
| S I - 27.3                  | 20                                            | 1.84                      | 33.5                             | 720                          | 1.800                   | 1.705                   | 1.44                    | 0.80                | 0.84                   |
| S 12 - 22.38                | 10                                            | 2                         | 49                               | 730                          | 1.71                    | 1.59                    | 1.39                    | 0.81                | 0.87                   |
| S 2 - 24.3                  | 20                                            | 1.92                      | 83.5                             | 469                          | 1.62                    | 1.52                    | 1.27                    | 0.78                | 0.83                   |

R A T S (Pas de jeûne - Régime mixte - Température des expériences 28° (souches différentes))

|            |      |        |      |     |       |       |       |      |      |
|------------|------|--------|------|-----|-------|-------|-------|------|------|
| N° 4 - 222 | 20 % | 0.88 % | 30   | 351 | 0.812 | 0.783 | 0.700 | 0.86 | 0.89 |
| EU - 176   | 1d.  | 1 %    | 45.5 | 387 | 0.560 | 0.427 | 0.700 | 1.25 | 1.63 |
| I9 - 180   | 1d.  | 1.2    | 66   | 398 | 1.130 | 1.03  | 0.770 | 0.68 | 0.74 |
| I4 - 200   | 1d.  | 2      | 32   | 276 | 1.32  | 1.19  | 1.814 | 1.41 | 1.57 |
| 8 - 140    | 1d.  | 1d.    | 33   | 500 | 1.33  | 1.20  | 1.73  | 1.30 | 1.44 |
| I7 - 170   | 1d.  | 1d.    | 44   | 448 | 2.07  | 2.02  | 1.72  | 0.83 | 0.86 |
| I3 - 166   | 1d.  | 1d.    | 50.5 | 313 | 2.0   | 1.83  | 1.71  | 0.85 | 0.93 |
| II - 190   | 1d.  | 1d.    | 63   | 389 | 1.83  | 1.737 | 1.60  | 0.87 | 0.92 |
| 9 - 130    | 1d.  | 1d.    | 65   | 409 | 1.93  | 1.65  | 1.598 | 0.82 | 0.96 |
| I2 - 208   | 1d.  | 1d.    | 91   | 407 | 1.60  | 1.49  | 1.41  | 0.88 | 0.94 |
| I0 - 150   | 1d.  | 1d.    | 93   | 390 | 1.63  | 1.55  | 1.44  | 0.88 | 0.92 |

L A P I N S (Température de l'expérience 20°)

|                                                                                       |      |        |     |     |       |       |                             |      |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------|--------|-----|-----|-------|-------|-----------------------------|------|-----|
| N° 27 - 2630 g.<br>48 h. de pain azyme; 12 g. glucose à la sonde 5 h. avant injection | 20 % | 1.48 % | 112 | 222 | 1.148 | 1.064 | Carcasse éviscérée<br>1.086 | 0.94 | - - |
| N° 29 - 3800 g.<br>mêmes conditions                                                   | 1d.  | 1.62   | 122 | 161 | 1.417 | 1.542 | 1.186                       | 0.83 |     |
| N° 30 - 2980 g.<br>48 h. de son; 12 g. de d-alanine à la sonde                        | 1d.  | 1.5    | 121 | 273 | 1.14  | 1.02  | 0.85                        | 0.74 |     |
| N° 32 bis - 2470 g.<br>mêmes conditions que N° 27                                     | 1d.  | 1.45   | 127 | 173 | 1.265 | - -   | 1.04                        | 0.82 |     |
| N° 31 - 2800 g.<br>mêmes conditions que N° 27                                         | 1d.  | 1.5    | 129 | 200 | 1.175 | 1.13  | 0.97                        | 0.82 |     |



TABLEAU VIII

DIFFUSION DE L'ALCOOL APRES INJECTION SOUS-CUTANEE

| Numéro et poids de l'animal en g.                                                                    | Titre de la solution d'éthanol injectée en g % | Dose en g. par kg | Durée de l'expérience en minutes | C.E.O. en mg par kg et heure | Concentration en alcool |                       |                                            | Facteur r                           |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
|                                                                                                      |                                                |                   |                                  |                              | du sang en g. par kg    | du sang en g. par kg. | de l'animal total en g. par kg             | C. animal<br>C. sang                | C. animal<br>C. cerveau |
| I. SOURIS (Pas de jeûne - Régime mixte varié - Température des expériences 29°)                      |                                                |                   |                                  |                              |                         |                       |                                            |                                     |                         |
| N° x - 26.3                                                                                          | 5 %                                            | 0.5               | 11                               | 640                          | 0.310                   | 0.268                 | 0.340                                      | 1.09                                |                         |
| N° 9 - 20.23                                                                                         | 10                                             | 0.48              | 45                               | 440                          | 0.220                   | 0.210                 | 0.150                                      | 0.68                                |                         |
| N° Y - 25.1                                                                                          | 10                                             | 1.00              | 14                               | 1000                         | 0.775                   | 0.70                  | 0.825                                      | 1.06                                |                         |
| N° 8 - 25.8                                                                                          | 20                                             | 1.09              | 60                               | 776                          | 0.480                   | 0.41                  | 0.34                                       | 0.83                                |                         |
| N° 7 - 20.7                                                                                          | 20                                             | 1.99              | 31.5                             | 1017                         | 1.54                    | 1.46                  | 1.51                                       | 0.98                                |                         |
| N° 2 - 23                                                                                            | 20                                             | 2.01              | 40                               | 817                          | 1.48                    | 1.39                  | 1.40                                       | 0.94                                | 1.00                    |
| N°13 - 19.9                                                                                          | 10                                             | 2.05              | 51                               | 645                          | 1.74                    | 1.64                  | 1.50                                       | 0.91                                |                         |
| N° 6 - 25.9                                                                                          | 20                                             | 1.87              | 61                               | 772                          | 1.39                    | 1.27                  | 1.09                                       | 0.78                                |                         |
| II. RATS (Pas de jeûne - Régime mixte varié - Races indéterminées - Température des expériences 28°) |                                                |                   |                                  |                              |                         |                       |                                            |                                     |                         |
| N°24 - 140 g ♂                                                                                       | 20 %                                           | 1.0               | 30                               | 268                          | 0.397                   | 0.357                 | 0.880                                      | 2.21                                | 2.46                    |
| N°23 - 140 ♂                                                                                         | 1d.                                            | 1d.               | 60                               | 283                          | 0.322                   | 0.285                 | 0.720                                      | 2.23                                | 2.52                    |
| N°22 - 175 ♂                                                                                         | 1d.                                            | 1d.               | 90                               | 388                          | 0.285                   | 0.279                 | 0.490                                      | 1.6                                 | 1.7                     |
| N° I - 200 ♂                                                                                         | 1d.                                            | 2.0               | 32                               | 397                          | - -                     | 0.805                 | 1.82                                       | - -                                 | 2.2                     |
| N°VII - 130 ♀                                                                                        | 1d.                                            | 1d.               | 33                               | 268                          | 0.793                   | 0.800                 | 1.79                                       | 2.2                                 | 2.3                     |
| N°IV - 180 ♀                                                                                         | 1d.                                            | 1d.               | 36                               | 157                          | 0.767                   | - -                   | 1.98                                       | 2.6                                 | - -                     |
| N°II - 202 ♂                                                                                         | 1d.                                            | 1d.               | 55                               | 288                          | 0.928                   | 0.906                 | 1.78                                       | 1.91                                | 1.96                    |
| N° V - 182 ♀                                                                                         | 1d.                                            | 1d.               | 65                               | 338                          | 1.19                    | 1.102                 | 1.67                                       | 1.40                                | 1.51                    |
| N°III - 160 ♀                                                                                        | 1d.                                            | 1d.               | 68                               | 262                          | 0.793                   | 0.779                 | 1.74                                       | 2.23                                | 2.19                    |
| N°VI - 170 ♀                                                                                         | 1d.                                            | 1d.               | 88.5                             | 317                          | 1.29                    | 1.19                  | 1.53                                       | 1.18                                | 1.3                     |
| N°21 - 155 ♂                                                                                         | 1d.                                            | 1d.               | 120                              | 343                          | 1.025                   | 0.878                 | 1.37                                       | 1.33                                | 1.5                     |
| III. LAPINS (Température de l'expérience 26°)                                                        |                                                |                   |                                  |                              |                         |                       |                                            |                                     |                         |
| N° 13 - 3185 g.<br>12 g. glucose à la sonde avant l'injection                                        | 20 %                                           | 1.5               | 362                              | 144                          | 0.719                   | 0.650                 | carcasse éviscérée non dépouillée<br>0.557 | C. carcasse<br>C. dans sang<br>0.77 |                         |
| N° 38 - 2600 - 48 h. de jeûne - 20 g. peptone à la sonde - 3h. avant injection                       | 25 %                                           | 1.5               | 355                              | 242                          | 0.112                   | - -                   | 0.560                                      | 5.0                                 |                         |
| N° 22 - 2850 - 48 h. de jeûne, 40 cc eau à la sonde avant injection                                  | 25 %                                           | 1.5               | 363                              | 114                          | 0.999                   | 0.959                 | 0.808                                      | 0.80                                |                         |
| N° A2 - 2514 - 72 h. de jeûne, 20 g. de peptone à la sonde 4 h. avant injection                      | 31 %                                           | 1.8               | 200                              | 336                          | 1.017                   | - -                   | 0.877                                      | 0.86                                |                         |
| N° B2 - 2300 - 72 h. de jeûne, 15 g. peptone, 4 h. avant injection                                   | 1d.                                            | 2.0               | 255                              | 306                          | 0.700                   | - -                   | 0.618                                      | 0.88                                |                         |
| N° 12 - 2750 g.<br>48 h. de son, peptone 20 g. immédiatement avant l'alcool                          | 25 %                                           | 1.5               | 346                              | 212                          | 0.250                   | 0.201                 | 0.287                                      | 1.15                                |                         |



TABLEAU X

REPARTITION DE L'ALCOOL APRES INJECTION INTRAPERITONEALE CHEZ LE RAT (souches indéterminées)

Expériences à 28° - Solution à 24 % d'éthanol dans le Ringer

| N° de l'animal                                       | Poids en g. | Condit. nutriti-<br>ves            | Dose en g par kg | Durée ex-<br>périences en minutes | C.E.O. en mg par kg | Concentrations en éthanol - en g. % |       |         |       |         |       |          |       |         |       |         |       |                   |                            | Rapport r: |  |
|------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------------------------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|---------|-------|---------|-------|-------------------|----------------------------|------------|--|
|                                                      |             |                                    |                  |                                   |                     | Sang                                |       | Cerveau |       | Reins   |       | Duodénum |       | Muscle  |       | Foie    |       | Animal %<br>frais | Conc. Animal<br>Conc. Sang |            |  |
|                                                      |             |                                    |                  |                                   |                     | % frais                             | % eau | % frais | % eau | % frais | % eau | % frais  | % eau | % frais | % eau | % frais | % eau |                   |                            |            |  |
| 1                                                    | 215         | 26 h. jeûne                        | 1.4              | 95.5                              | 290                 | 1.28                                | 1.68  | 1.244   | 1.56  | 1.20    | 1.60  | 1.37     | 1.76  | 1.22    | 2.41  | 0.949   | 1.39  | 0.909             | 0.71                       |            |  |
| 3                                                    | 200         | 1d.                                | 1.47             | 102                               | 225                 | 1.615                               | 2.049 | 1.388   | 1.780 | 1.54    | 2.03  | 1.52     | 1.96  | 1.34    | 1.89  | 1.24    | 1.82  | 1.08              | 0.66                       |            |  |
| 5                                                    | 180         | 48 h. pain<br>azyme;<br>glucose    | 1.48             | 95                                | 368                 | 1.18                                | 1.55  | 1.13    | 1.47  | 1.035   | 1.350 | 1.19     | 1.50  | 1.04    | 1.40  | 0.763   | 1.11  | 0.90              | 0.76                       |            |  |
| 6                                                    | 190         | 1d.                                | 1.47             | 97                                | 380                 | 1.065                               | 1.386 | - -     | - -   | 0.944   | 1.236 | 1.094    | 1.378 | 0.956   | 1.266 | 0.726   | 1.034 | 0.83              | 0.77                       |            |  |
| 7                                                    | 195         | 1d.                                | 1.48             | 96                                | 390                 | 1.01                                | 1.260 | 0.944   | 1.19  | 0.969   | 1.26  | 0.964    | 1.18  | 0.984   | 1.33  | 0.711   | 1.018 | 0.856             | 0.84                       |            |  |
| 8                                                    | 195         | 1d.                                | 1.47             | 90.5                              | 428                 | 1.065                               | 1.352 | 0.970   | 1.238 | 1.010   | 1.350 | 0.87     | 1.10  | 1.114   | 1.484 | 0.695   | 1.006 | 0.806             | 0.76                       |            |  |
| 9                                                    | 280         | 48 h.<br>viande maigre;<br>peptone | 1.48             | 98.5                              | 358                 | 1.008                               | 1.312 | 1.00    | 1.302 | 0.935   | 1.263 | 0.992    | - -   | 0.963   | 1.287 | 0.804   | 1.168 | 0.875             | 0.86                       |            |  |
| 10                                                   | 265         | 1d.                                | 1.49             | 98.5                              | 371                 | 1.010                               | 1.392 | 0.991   | 1.196 | 0.907   | 1.191 | 1.01     | 1.247 | 0.940   | 1.267 | 0.676   | 0.994 | 0.882             | 0.83                       |            |  |
| 11                                                   | 270         | 1d.                                | 1.47             | 101                               | 409                 | 0.965                               | 1.261 | 0.806   | 1.039 | 0.910   | 1.176 | 0.957    | 1.209 | 1.08    | 1.462 | 0.57    | 0.834 | 0.785             | 0.81                       |            |  |
| 12                                                   | 270         | 1d.                                | 1.47             | 102                               | 350                 | 1.065                               | 1.38  | 1.043   | 1.338 | 0.965   | 1.297 | 1.191    | 1.527 | 1.026   | 1.391 | 0.845   | 1.249 | 0.88              | 0.82                       |            |  |
| Répartition de l'alcool après injection sous-cutanée |             |                                    |                  |                                   |                     |                                     |       |         |       |         |       |          |       |         |       |         |       |                   |                            |            |  |
| chez le <u>RAT</u>                                   |             |                                    |                  |                                   |                     |                                     |       |         |       |         |       |          |       |         |       |         |       |                   |                            |            |  |
| 2                                                    | 217         | 26 h. jeûne                        | 1.49             | 95                                | 367                 | 0.345                               | 0.438 | 0.316   | 0.410 | 0.278   | 0.364 | 0.384    | 0.500 | 0.280   | 0.377 | 0.128   | 0.187 | 0.900             | 2.6                        |            |  |
| 4                                                    | 197         | 1d.                                | 1.48             | 92.5                              | 260                 | 0.889                               | 1.152 | 0.806   | 1.026 | 0.853   | 1.145 | 0.815    | 1.035 | - -     | - -   | 0.609   | 0.901 | 1.07              | 1.2                        |            |  |



TABLEAU XI

## REPARTITION DE L'ALCOOL APRES INJECTION INTRAVEINEUSE CHEZ LE LAPIN

| (1)<br>Numéro<br>de l'ani-<br>mal                                      | (2)<br>Durée de<br>l'expé-<br>rience en<br>minutes | (3)<br>Dose<br>d'étha-<br>nol en g<br>par kg | (4)<br>Conditions<br>nutritives | (5)<br>C.E.O.<br>en mg<br>par kg | Concentrations en Ethanol en gramme par kg. |       |                |       |              |       |                |       |               |       |                |       |                        |       | (14)<br>Animal<br>total sans<br>tube diges-<br>tif %frais | Rapport<br>Colonne 14<br>Colonne 6 |                 |       |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|-------|----------------|-------|--------------|-------|----------------|-------|---------------|-------|----------------|-------|------------------------|-------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|-------|
|                                                                        |                                                    |                                              |                                 |                                  | (6)<br>S a n g                              |       | (7)<br>Cerveau |       | (8)<br>Reins |       | (9)<br>Muscles |       | (10)<br>Coeur |       | (11)<br>Poumon |       | (12)<br>Duodénum       |       |                                                           |                                    | (13)<br>F o i e |       |
|                                                                        |                                                    |                                              |                                 |                                  | %frais                                      | %eau  | %frais         | %eau  | %frais       | %eau  | %frais         | %eau  | %frais        | %eau  | %frais         | %eau  | %frais                 | %eau  |                                                           |                                    | %frais          | %eau  |
| 6                                                                      | 328                                                | 1.5                                          | ingestion<br>peptone            | 188                              | 0.584                                       | --    | 0.526          | --    | 0.460        | --    | 0.570          | --    | 0.572         | --    | 0.579          | --    | 0.550                  | --    | 0.585                                                     | --                                 | 0.473           | 0.81  |
| 8                                                                      | 337                                                | 1.5                                          | jeûne                           | 189                              | 0.792                                       | --    | 0.634          | --    | 0.647        | --    | 0.710          | --    | --            | --    | 0.613          | --    | 0.644                  | --    | 0.568                                                     | --                                 | 0.600           | 0.800 |
| 9                                                                      | 337                                                | 1.5                                          | jeûne                           | 145                              | 0.880                                       | --    | 0.777          | --    | 0.764        | --    | 0.803          | --    | 0.769         | --    | 0.795          | --    | 0.768                  | --    | 0.622                                                     | --                                 | 0.650           | 0.738 |
| 10                                                                     | 357                                                | 1.5                                          | glucose                         | 149                              | 0.759                                       | --    | 0.663          | --    | 0.660        | --    | 0.654          | --    | 0.652         | --    | 0.656          | --    | 0.756                  | --    | 0.473                                                     | --                                 | 0.580           | 0.764 |
| 14                                                                     | 362                                                | 1.5                                          | glucose                         | 159                              | 0.678                                       | 0.827 | 0.722          | --    | 0.602        | --    | 0.601          | --    | 0.603         | --    | 0.676          | --    | 0.668                  | --    | 0.300                                                     | 0.402                              | 0.501           | 0.738 |
| 37                                                                     | 143                                                | 0.5                                          | glucose                         | 103*                             | 0.234                                       | --    | 0.217          | --    | --           | --    | 0.322          | --    | --            | --    | --             | --    | 0.387                  | --    | 0.089                                                     | --                                 | 0.196           | 0.83  |
| 19                                                                     | 364                                                | 1.5                                          | glycocoelle                     | 225                              | 0.900                                       | 1.10  | 0.800          | 1.01  | 0.801        | 1.008 | 0.805          | 1.085 | 0.786         | 1.03  | 0.782          | 0.98  | 0.755                  | 0.955 | 0.771                                                     | 0.946                              | 0.689           | 0.765 |
| 38                                                                     | III                                                | 0.5                                          | d.alanine                       | 162                              | 0.260                                       | --    | 0.221          | --    | --           | --    | 0.221          | --    | --            | --    | --             | --    | 0.232                  | --    | 0.164                                                     | --                                 | 0.208           | 0.80  |
| 26                                                                     | 323                                                | 1.5                                          | d.alanine                       | 260                              | 0.057                                       | 0.069 | 0.053          | 0.068 | 0.067        | 0.088 | 0.032          | 0.041 | --            | --    | --             | --    | 0.109                  | 0.135 | 0.00                                                      | 0.00                               | 0.074           | 1.30  |
| 21                                                                     | 373                                                | 1.5                                          | d.alanine                       | 232                              | 0.453                                       | 0.544 | 0.442          | 0.575 | 0.468        | 0.606 | 0.418          | 0.566 | 0.452         | 0.585 | 0.342          | 0.399 | 0.417                  | 0.544 | 0.340                                                     | 0.456                              | 0.450           | 0.993 |
| REPARTITION DE L'ALCOOL APRES INJECTION INTRAPERITONEALE CHEZ LE LAPIN |                                                    |                                              |                                 |                                  |                                             |       |                |       |              |       |                |       |               |       |                |       |                        |       |                                                           |                                    |                 |       |
| 27                                                                     | 112                                                | 1.5                                          | glucose                         | 222                              | 1.148                                       | 1.426 | 1.064          | 1.357 | 1.107        | 1.430 | 1.038          | 1.364 | 1.104         | 1.388 | 1.111          | 1.387 | 1.106                  | 1.334 | 0.842                                                     | 1.165                              | 1.086           | 0.94  |
| 29                                                                     | 122                                                | 1.5                                          | glucose                         | 161                              | 1.417                                       | 1.762 | 1.342          | 1.756 | 1.296        | 1.66  | 1.215          | 1.628 | 1.264         | 1.628 | 1.313          | 1.647 | 1.334                  | 1.616 | 0.943                                                     | 1.340                              | 1.186           | 0.80  |
| 31                                                                     | 129                                                | 1.5                                          | glucose                         | 200                              | 1.175                                       | 1.459 | 1.13           | 1.462 | 1.130        | 1.453 | 1.13           | 1.498 | 1.16          | 1.462 | 1.07           | 1.342 | 1.48                   | 1.616 | 0.908                                                     | 1.282                              | 0.970           | 0.83  |
| 32                                                                     | 135                                                | 1.5                                          | glucose                         | 208                              | 0.914                                       | --    | --             | --    | 0.632        | --    | --             | --    | --            | --    | 0.867          | --    | 1.110                  | --    | 0.671                                                     | --                                 | 0.791           | 0.86  |
| 33                                                                     | 140                                                | 1.5                                          | glucose                         | 117*                             | 1.439                                       | --    | --             | --    | 1.268        | --    | --             | --    | --            | --    | 1.307          | --    | 1.340                  | --    | 1.024                                                     | --                                 | 1.13            | 0.78  |
| 16                                                                     | 356                                                | 1.5                                          | glucose                         | 129                              | 0.782                                       | --    | 0.725          | --    | 0.708        | --    | 0.691          | --    | --            | --    | --             | --    | 1.14                   | --    | 0.585                                                     | --                                 | 0.690           | 0.871 |
| 23                                                                     | 372                                                | 1.5                                          | glucose                         | 128                              | 0.923                                       | 1.10  | 0.802          | 1.018 | 0.824        | 1.032 | 0.769          | 1.02  | 0.818         | 1.042 | 0.798          | 1.008 | 1.35                   | 1.65  | 0.609                                                     | 0.833                              | 0.790           | 0.85  |
| 30                                                                     | 121                                                | 1.5                                          | d.alanine                       | 273                              | 1.14                                        | 1.424 | 1.02           | 1.318 | 1.00         | 1.266 | 1.06           | 1.392 | 1.07          | 1.354 | 1.06           | 1.33  | 1.02                   | 1.286 | 0.76                                                      | 0.986                              | 0.85            | 0.74  |
| 34                                                                     | 165                                                | 1.5                                          | d.alanine                       | 299                              | 0.745                                       | --    | --             | --    | 0.644        | --    | --             | --    | --            | --    | 0.702          | --    | 0.703                  | --    | 0.505                                                     | --                                 | 0.651           | 0.87  |
| 35                                                                     | 161                                                | 1.5                                          | d.alanine                       | 283                              | 0.84                                        | --    | --             | --    | 0.818        | --    | --             | --    | --            | --    | 0.776          | --    | 1.46                   | --    | 0.655                                                     | --                                 | 0.694           | 0.82  |
| 18                                                                     | 366                                                | 1.5                                          | d.alanine                       | 153                              | 0.750                                       | 0.953 | 0.662          | 0.839 | 0.627        | 0.794 | 0.600          | 0.835 | 0.640         | 0.828 | 0.608          | 0.776 | 0.650                  | 0.846 | 0.553                                                     | 0.724                              | 0.540           | 0.72  |
| REPARTITION DE L'ALCOOL APRES INGESTION CHEZ LE LAPIN                  |                                                    |                                              |                                 |                                  |                                             |       |                |       |              |       |                |       |               |       |                |       | tube digestif<br>total |       |                                                           |                                    |                 |       |
| 2                                                                      | 270                                                | 1.5                                          | glycocoelle                     | 167                              | 0.473                                       | --    | 0.397          | --    | 0.407        | --    | 0.389          | --    | 0.407         | --    | 0.422          | --    | %frais<br>2.8          |       | 0.340                                                     | --                                 | 0.363           | 0.767 |
| 4                                                                      | 317                                                | 1.5                                          | à jeûn                          | 161                              | 0.717                                       | --    | 0.640          | --    | 0.810        | --    | 0.660          | --    | 0.808         | --    | 0.660          | --    | 1.18                   |       | 0.530                                                     | --                                 | 0.560           | 0.823 |
| 1                                                                      | 329                                                | 1.5                                          | glucose                         | 190                              | 0.360                                       | --    | 0.347          | --    | 0.340        | --    | 0.330          | --    | --            | --    | 0.330          | --    | 1.00                   |       | 0.220                                                     | --                                 | 0.240           | 0.680 |
| 3                                                                      | 330                                                | 1.5                                          | à jeûn                          | 176                              | 0.630                                       | --    | 0.530          | --    | 0.570        | --    | 0.540          | --    | 0.570         | --    | 0.570          | --    | 0.800                  |       | 0.440                                                     | --                                 | 0.490           | 0.777 |
| 5                                                                      | 234                                                | 1.5                                          | peptone                         | 171                              | 0.470                                       | --    | 0.330          | --    | 0.375        | --    | 0.347          | --    | 0.370         | --    | 0.388          | --    | 1.50                   |       | 0.300                                                     | --                                 | 0.330           | 0.700 |
| 26                                                                     | 368                                                | 1.5                                          | peptone                         | 208                              | 0.131                                       | 0.164 | 0.108          | 0.137 | 0.071        | 0.090 | 0.099          | 0.130 | 0.164         | 0.215 | 0.100          | 0.128 | 0.811                  |       | 0.023                                                     | 0.030                              | 0.117           | 0.893 |
| 24                                                                     | 372                                                | 1.5                                          | glucose                         | 155                              | 0.710                                       | 0.887 | 0.627          | 0.827 | 0.620        | 0.788 | 0.647          | 0.857 | 0.630         | 0.800 | --             | --    | 0.770                  |       | 0.457                                                     | 0.614                              | 0.542           | 0.710 |
| REPARTITION DE L'ALCOOL APRES INJECTION SOUS-CUTANEE CHEZ LE LAPIN     |                                                    |                                              |                                 |                                  |                                             |       |                |       |              |       |                |       |               |       |                |       | Duodénum               |       |                                                           |                                    |                 |       |
| 58 bis                                                                 | 355                                                | 1.5                                          | peptone                         | 228                              | 0.045                                       | --    | 0.029          | --    | 0.029        | --    | 0.028          | --    | 0.018         | --    | 0.042          | --    | %frais<br>0.06         |       | 0.015                                                     | --                                 | 0.560           | 12.4  |
| 13                                                                     | 362                                                | 1.5                                          | glucose                         | 144                              | 0.719                                       | --    | 0.650          | --    | 0.643        | --    | 0.626          | --    | 0.654         | --    | --             | --    | 0.873                  |       | 0.465                                                     | --                                 | 0.557           | 0.77  |
| 22                                                                     | 363                                                | 1.5                                          | eau                             | 114                              | 0.999                                       | 1.22  | 0.959          | 1.24  | 0.935        | 1.162 | 0.934          | 1.23  | 0.926         | 1.195 | 0.921          | 1.169 | 0.963                  |       | 1.185                                                     | 0.762                              | 1.01            | 0.808 |
| 12                                                                     | 346                                                | 1.5                                          | peptone                         | 203                              | 0.250                                       | --    | 0.201          | --    | 0.287        | --    | 0.208          | --    | 0.208         | --    | 0.250          | --    | 0.255                  |       | 0.096                                                     | --                                 | 0.287           | 1.15  |



TABLEAU XIV

COMPARAISON DES VALEURS OBTENUES POUR LE C.E.O. ET LE FACTEUR R CHEZ LE LAPIN  
PAR LA METHODE NICLOUX ET CELLE DE WIDMARK.

Tous les animaux reçoivent 1,5 g. d'éthanol par kg en solution à 20 % dans le Ringer, sauf le N° 21 qui a reçu 2 g. par kg.

| Voie d'introduction de l'alcool | Numéro de l'animal & régime                              | Durée totale de l'expérience en minutes | Temps écoulé jusqu'à la première alcoémie du calcul | Coefficient d'éthoxydation |                   | Erreur p.100 sur le coefficient calculé | Facteur r: Conc. Organisme Conc. Sang |         | Erreur p.100 sur le facteur r calculé |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|---------|---------------------------------------|
|                                 |                                                          |                                         |                                                     | direct (Nicloux)           | calculé (Widmark) |                                         | direct                                | calculé |                                       |
| Injection dans la saignée       | N° 8 à jeûn 48 heures                                    | 320                                     | 38 min.                                             | 169                        | 173.8             | + 9.3                                   | 0.805                                 | 0.81    | + 0.6                                 |
|                                 | 9 - id. 50 cc. d'eau 20 m. avant                         | 323                                     | 33                                                  | 145                        | 155               | + 6.8                                   | 0.78                                  | 0.788   | + 1 %                                 |
|                                 | 14 - 12 g. glucose 20 m. avant                           | 336                                     | 62                                                  | 169                        | 168               | + 5.6                                   | 0.845                                 | 0.797   | - 5.8                                 |
|                                 | 10 - 12 g. glucose 20 minutes avant alcool               | 336                                     | 37                                                  | 149                        | 155               | + 4                                     | 0.911                                 | - -     | - -                                   |
|                                 | 6 - 15 g. peptone 20 minutes avant alcool                | 322                                     | 35                                                  | 188                        | 198.5             | + 5.5                                   | 0.81                                  | - -     | - -                                   |
|                                 | 21 - 12 g. alanine 3 h. avant alcool                     | 356                                     | 60                                                  | 232                        | 262.6             | + 13                                    | 1.01                                  | 0.81    | - 20.0                                |
|                                 | 7 - 15 g. peptone 1 h. avant alcool                      | 327.5                                   | 33                                                  | 196                        | 207               | + 5.6                                   | 0.83                                  | 0.84    | + 1.1                                 |
|                                 | 15 - 20 g. peptone 4 h. avant alcool                     | 338                                     | 37                                                  | 212                        | 233               | + 10                                    | 0.92                                  | 0.84    | - 8.7                                 |
|                                 | 19 - 15 g. glycocolle 20 m. av. alcool                   | 364.5                                   | 73                                                  | 124                        | 127               | + 2.4                                   | 0.775                                 | 0.81    | + 4.5                                 |
|                                 | 17 - à jeûn 48 h. 50 cc. eau 30 m. av. alcool            | 332                                     | 73                                                  | 121                        | 137.6             | + 13                                    | 0.785                                 | 0.766   | - 2.4                                 |
| Injection péritonéale           | 18 - 12 g. alanine 2 heures avant                        | 352                                     | 31                                                  | 153                        | 142               | - 7.3                                   | 0.756                                 | 0.966   | + 27.0                                |
|                                 | 23 - 10 g. glucose 2,30 h. avant                         | 350                                     | 62                                                  | 128                        | 123               | - 4                                     | 0.91                                  | 0.886   | - 2.6                                 |
|                                 | 16 - 12,5 g. glucose 20 min. avant                       | 342                                     | 68                                                  | 129                        | 156               | + 20.9                                  | 1.00                                  | 0.79    | - 2.1                                 |
|                                 | 3 - 48 h. de jeûne                                       | 254                                     | 95                                                  | 176                        | 218.7             | + 25                                    | 0.842                                 | 0.90    | + 6.9                                 |
|                                 | 4 - 48 h. de jeûne                                       | 248                                     | 95                                                  | 161                        | 192.8             | + 19.7                                  | 0.97                                  | 0.98    | + 1.0                                 |
| Ingestion dans estomac          | 1 - 10 g. glucose avec l'alcool                          | 316                                     | 97                                                  | 190                        | 179.6             | - 6                                     | 1.07                                  | 1.29    | + 20                                  |
|                                 | 24 - 12 g. glucose 2 h. avant alcool                     | 352                                     | 90                                                  | 155                        | 133.5             | - 14                                    | 0.812                                 | 0.98    | + 20                                  |
|                                 | 5 - 20 g. peptone avec l'alcool                          | 320                                     | 95                                                  | 171                        | 161               | - 11                                    | 1.17                                  | 1.39    | + 19                                  |
|                                 | 25 - 20 g. peptone 3 h. av. alcool                       | 348                                     | 102                                                 | 201                        | 236               | + 17                                    | 1.70                                  | 1.13    | - 33.5                                |
|                                 | 2 - ingestion 10 g. glycocolle et d'alcool simultanément | 270                                     | 62.5                                                | 167                        | 118.6             | - 29                                    | 1.55                                  | 2.12    | + 36                                  |



TABLEAU XV

CONSTANCE DU FACTEUR R DÉTERMINÉ EXPÉRIMENTALEMENT CHEZ LE RAT BLANC (Mâles; souche WISTAR) PLACÉS DANS DES CONDITIONS IDENTIQUES.

INFLUENCE DU RÉGIME SUR LE C.E.O.

Les animaux sont placés à 26° 24h. avant l'expérience - Température des expériences : 28°

Dose uniforme d'alcool voisine de 1,5 g. par kg; injections intrapétonéales.

| 1) Rats nourris 48 heures avec des glucides (pain azyne et saccharose); reçoivent 2 g. environ de glucose à la pipette deux heures avant l'expérience. |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   | 2) Rats nourris pendant 48 heures avec de la viande maigre; reçoivent environ 2 g. de peptone à la pipette avant l'expérience.     |      |       |       |       |       |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Numéro de l'animal                                                                                                                                     | Poids en g. | Durée de l'expérience en minutes | Alcoolémie en g. par litre | Concentration dans l'animal total en g. par kg. | Rapport r : conc. animal conc. dans sang | Coefficient C.E.O |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
| (I)                                                                                                                                                    | (II)        | (III)                            | (IV)                       | (V)                                             | (VI)                                     | (VII)             | (I)                                                                                                                                | (II) | (III) | (IV)  | (V)   | (VI)  | (VII) |
| 200                                                                                                                                                    | 248         | 91                               | 1.266                      | 1.02                                            | 0.80                                     | 287               | 208                                                                                                                                | 204  | 95.6  | 1.37  | 1.133 | 0.827 | 209   |
| 201                                                                                                                                                    | 223         | 90                               | 1.366                      | 1.092                                           | 0.799                                    | 273               | 209                                                                                                                                | 213  | 94    | 1.31  | 1.07  | 0.81  | 256   |
| 202                                                                                                                                                    | 228         | 90.5                             | 1.281                      | 1.033                                           | 0.80                                     | 288               | 210                                                                                                                                | 214  | 95    | 1.46  | 1.14  | 0.77  | 240   |
| 203                                                                                                                                                    | 226         | 88.5                             | 1.303                      | 1.068                                           | 0.81                                     | 284               | 211                                                                                                                                | 226  | 95    | 1.42  | 1.097 | 0.77  | 247   |
| 204                                                                                                                                                    | 236         | 89                               | 1.350                      | 1.085                                           | 0.80                                     | 273               | 212                                                                                                                                | 231  | 90    | 1.35  | 1.106 | 0.81  | 252   |
| 206                                                                                                                                                    | 242         | 89                               | 1.360                      | 1.100                                           | 0.80                                     | 251               | 213                                                                                                                                | 228  | 90    | 1.325 | 1.07  | 0.80  | 258   |
| 206                                                                                                                                                    | 236         | 86                               | 1.734                      | 1.340                                           | 0.77                                     | 263               | 214                                                                                                                                | 205  | 98.5  | 1.384 | 1.100 | 0.79  | 241   |
| 207                                                                                                                                                    | 242         | 92                               | 1.349                      | 1.100                                           | 0.815                                    | 260               | 215                                                                                                                                | 202  | 92.5  | 1.365 | 1.056 | 0.77  | 254   |
| 224                                                                                                                                                    | 210         | 105                              | 1.182                      | 0.945                                           | 0.799                                    | 309               | 3) Rats nourris pendant 48 heures avec des glucides et recevant 1 g. de d-alanine à la pipette une heure avant injection d'alcool. |      |       |       |       |       |       |
| 225                                                                                                                                                    | 257         | 113                              | 1.009                      | 0.830                                           | 0.82                                     | 267               |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
| 226                                                                                                                                                    | 216         | 103                              | 1.206                      | 0.974                                           | 0.80                                     | 311               |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
| 226bis                                                                                                                                                 | 240         | 127                              | 1.100                      | 0.880                                           | 0.80                                     | 290               |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
| 229                                                                                                                                                    | 245         | 123.5                            | 1.150                      | 0.920                                           | 0.80                                     | 266               |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
| 231                                                                                                                                                    | 285         | 132.5                            | 1.105                      | 0.885                                           | 0.80                                     | 254               | 29                                                                                                                                 | 240  | 122   | 1.015 | 0.845 | 0.83  | 263   |
| 227                                                                                                                                                    | 245         | 151                              | 0.900                      | 0.775                                           | 0.86                                     | 263               | 30                                                                                                                                 | 262  | 118   | 1.055 | 0.941 | 0.89  | 271   |
| 2                                                                                                                                                      | 217         | 132                              | 0.975                      | 0.780                                           | 0.80                                     | 301               | 31                                                                                                                                 | 257  | 113   | 1.22  | 0.976 | 0.80  | 270   |
| 4                                                                                                                                                      | 219         | 123                              | 1.223                      | 1.000                                           | 0.82                                     | 255               | 32                                                                                                                                 | 212  | 112   | 1.225 | 0.930 | 0.75  | 312   |
| 5                                                                                                                                                      | 248         | 132.5                            | 1.108                      | 0.901                                           | 0.81                                     | 266               | 4) Rats ayant jeûné 36 heures (perte de poids : 10 % en moyenne)                                                                   |      |       |       |       |       |       |
| 113                                                                                                                                                    | 285         | 82.5                             | 1.079                      | 1.079                                           | 0.799                                    | 321               |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   | 216                                                                                                                                | 257  | 90    | 1.54  | 1.19  | 0.77  | 206   |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   | 217                                                                                                                                | 264  | 91.5  | 1.38  | 1.12  | 0.81  | 228   |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   | 218                                                                                                                                | 257  | 92    | 1.37  | 1.11  | 0.81  | 231   |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   | 219                                                                                                                                | 204  | 90    | 1.48  | 1.13  | 0.76  | 236   |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   | 248                                                                                                                                | 236  | 117.5 | 1.28  | 1.024 | 0.80  | 223   |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |
|                                                                                                                                                        |             |                                  |                            |                                                 |                                          |                   |                                                                                                                                    |      |       |       |       |       |       |



TABLEAU XVIII

EXPERIENCES MONTRANT L'ABSENCE D'ACTION DYNAMIQUE SPECIFIQUE DE L'ALCOOL CHEZ DIVERSES ESPECES ANIMALES  
DANS LES CONDITIONS DU METABOLISME DE BASE.

LAPIN : (mode d'administration = ingestion ou injection sous-cutanée).

| N° et Poids de l'animal                       | Durée du jeûne en heures  | Mesures des échanges normaux immédiatement avant l'administration d'alcool |       |                     | Quantités d'alcool données en g. et Calories correspondantes | Mesures des échanges immédiatement après l'administration d'alcool |                 |                      |                       | Variation % du métabolisme basal     |
|-----------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------|
|                                               |                           | Durée en heures                                                            | Q.R.  | Calories par kg. h. |                                                              | N° des périodes successives en heures                              | Durée en heures | Q.R.                 | Calories par kg. h.   |                                      |
| 11 - 2814 g.                                  | 62                        | 3                                                                          | 0.76  | 1.86                | 5.8 g. = 42.18 cal                                           | 1<br>2<br>3                                                        | 8<br>4<br>4     | 0.71<br>0.72<br>0.73 | 1.896<br>1.98<br>1.90 | + 1.8<br>+ 6.0<br>+ 2.0              |
| H <sup>2</sup> - 1819                         | 50                        | 3                                                                          | 0.736 | 2.69                | 3.54 = 25.13 cal                                             | 1<br>2                                                             | 3<br>4          | 0.69<br>0.70         | 2.56<br>2.61          | - 5.0<br>- 3.0                       |
| 7 <sup>ma</sup> 3646                          | 62                        | 3                                                                          | 0.77  | 1.99                | 6.1 = 43.31 cal.                                             | 1<br>2<br>3                                                        | 4<br>4<br>10    | 0.72<br>0.73<br>0.73 | 2.06<br>2.11<br>2.09  | + 2.5<br>+ 6.0<br>+ 5.0              |
| 60 - 2560                                     | 78                        | 3                                                                          | 0.72  | 2.17                | 5.1 = 36.21 cal.                                             | 1<br>2                                                             | 4<br>5          | 0.69<br>0.70         | 2.08<br>2.10          | - 4.5<br>- 3.5                       |
| 66 - 2560                                     | 72                        | 3                                                                          | 0.729 | 1.94                | 5.5 = 39.06 cal.                                             | 1                                                                  | 4               | 0.687                | 1.90                  | - 2.0                                |
| 43 - 2766                                     | 64                        | 3                                                                          | 0.730 | 2.06                | 5.5 = 39.06 cal.                                             | 1                                                                  | 3               | 0.672                | 2.08                  | + 1.5                                |
| 86 - 3573                                     | 48                        | 3.5                                                                        | 0.78  | 1.88                | 7.0 = 49.7 cal.                                              | 1<br>2                                                             | 5<br>3.5        | 0.73<br>0.74         | 1.93<br>1.91          | + 2.5<br>+ 1.7                       |
| 92 - 2600                                     | 64                        | 3                                                                          | 0.78  | 2.35                | 5.2 = 36.9 cal.                                              | 1                                                                  | 3               | 0.72                 | 2.16                  | - 8.0                                |
| COBAYE : (mode d'administration = ingestion). |                           |                                                                            |       |                     |                                                              |                                                                    |                 |                      |                       |                                      |
| 5 - 770 g.                                    | 24                        | 4                                                                          | 0.74  | 3.23                | 1.54 = 10.93 cal.                                            | 1                                                                  | 4               | 0.71                 | 3.18                  | - 1.5                                |
| 6 - 585                                       | 24                        | 4                                                                          | 0.71  | 3.20                | 1.17 = 8.3                                                   | 1                                                                  | 4               | 0.69                 | 3.25                  | + 1.5                                |
| 3 - 727                                       | 24                        | 5                                                                          | 0.75  | 3.02                | 1.44 = 10.20                                                 | 1                                                                  | 6               | 0.72                 | 3.27 (agité)          | + 8.0                                |
| 4 - 613                                       | 24                        | 5                                                                          | 0.82  | 3.06                | 1.22 = 8.66                                                  | 1                                                                  | 8.5             | 0.74                 | 3.15                  | + 3.0                                |
| PIGEON : (mode d'administration = ingestion). |                           |                                                                            |       |                     |                                                              |                                                                    |                 |                      |                       |                                      |
| 100 - 300 g.                                  | 7 mars 30h                | 5<br>15 à 18 h.                                                            | 0.76  | 3.80                | 0.6 = 4.26 cal.                                              | 1 <sup>re</sup> de 15 à 18 h.<br>2 <sup>de</sup> de 18 à 23 h.     | 3               | 0.695                | 3.74                  | - 1.6                                |
|                                               | 1d. 34h                   | 5<br>19 à 24 h.                                                            | 0.76  | 3.68                |                                                              |                                                                    | 5               | 0.707                | 3.51                  | - 4.8                                |
| 298 g.                                        | 16 mars 30h               | 2<br>7 à 9 h.                                                              | 0.71  | 4.02                | 0.78 = 5.53                                                  | 1 <sup>re</sup> de 7 à 9 h.<br>2 <sup>de</sup> de 9 à 12 h.        | 2               | 0.69                 | 4.11                  | + 2.2                                |
|                                               | 1d. 33h                   | 2<br>9 à 11 h.                                                             | 0.71  | 4.53                |                                                              |                                                                    | 3               | 0.701                | 4.33                  | - 4.4                                |
| 200 - 317                                     | 17 mars 46h               | 3<br>15 à 18 h.                                                            | 0.74  | 5.61                | 0.58 = 4.11                                                  | 1 <sup>re</sup> de 19 à 23 h.                                      | 4               | 0.71                 | 5.44                  | diminution due au rythme nycthéméral |
|                                               | 1d. 48h                   | 3<br>15 à 18 h.                                                            | 0.73  | 5.00                |                                                              |                                                                    | 4               | 0.70                 | 4.35                  |                                      |
| 313                                           | 1 <sup>er</sup> avril 46h |                                                                            |       |                     |                                                              |                                                                    |                 |                      |                       |                                      |
| A - 289                                       | 30 h.                     | 3<br>15 à 18 h.                                                            | 0.74  | 5.61                | 0.58 = 4.11                                                  | 1 <sup>re</sup> de 19 à 23 h.                                      | 4               | 0.71                 | 5.44                  | diminution due au rythme nycthéméral |
| B - 300                                       | 30 h.                     | 3<br>15 à 18 h.                                                            | 0.73  | 5.00                | 0.60 = 4.26                                                  | 1 <sup>re</sup> de 19 à 23 h.                                      | 4               | 0.70                 | 4.35                  |                                      |
| RATS : (mode d'administration = sous-cutanée) |                           |                                                                            |       |                     |                                                              |                                                                    |                 |                      |                       |                                      |
| 28 - 242 g. race inconnue                     | 18 h.                     | 5                                                                          | 0.74  | 5.80                | 0.48 = 3.40 cal.                                             |                                                                    | 5               | 0.70                 | 5.75                  | - 1.0                                |
| 29 - 1d. 238 g.                               | 18 h.                     | 5                                                                          | 0.715 | 6.15                | 0.48 = 3.40 cal.                                             |                                                                    | 5               | 0.69                 | 6.32                  | + 2.8                                |
| RATS : souche Wistar = ingestion              |                           |                                                                            |       |                     |                                                              |                                                                    |                 |                      |                       |                                      |
| A - 232 g.                                    | 18 h.                     | 5                                                                          | 0.735 | 4.05                | 0.46 = 3.26 cal.                                             |                                                                    | 5               | 0.702                | 4.10                  | + 1 %                                |
| B - 210 g.                                    | 18 h.                     | 4.30                                                                       | 0.723 | 4.38                | 0.42 = 2.98                                                  |                                                                    | 5               | 0.698                | 4.23                  | - 3.4 %                              |



TABLEAU XVIII bis

ABSENCE D'ACTION DYNAMIQUE SPECIFIQUE DE L'ALCOOL CHEZ DES LAPINS SOUMIS A DES CONDITIONS VARIEES

Toutes les expériences sont faites à la neutralité thermique

| N° et poids des animaux                                                           | Conditions nutritives réalisées dans la mesure des échanges avant l'alcool | Mesure des échanges avant l'administration d'alcool |      | Calories kg. h. | Quantités d'alcool données en g. et Calories correspondantes | Conditions expérimentales réalisées pendant la mesure des échanges après administration d'alcool | Mesure des échanges pendant l'oxydation de l'alcool |       | Variation % du métabolisme |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------|-----------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------|----------------------------|-------------------------------------------------|
|                                                                                   |                                                                            | Durée en heures                                     | Q.R. |                 |                                                              |                                                                                                  | Durée en heures                                     | Q.R.  |                            | Calories kg. h.                                 |
| LAPINS ANESTHESIES                                                                |                                                                            |                                                     |      |                 |                                                              |                                                                                                  |                                                     |       |                            |                                                 |
| N° 2 - 2664 g.                                                                    | 61 heures de jeûne                                                         | 3 h.                                                | 0.73 | 2.27            | 5 g = 36.5 Cal.                                              | 1 g. par kg d'uréthane à la sonde 30 minutes avant l'ingestion d'alcool                          | 3 h.<br>(24°5)                                      | 0.71  | 2.21                       | - 3 %<br>Température Centrale : de 38°2 à 37.6  |
| N° 1 - 2642 g.                                                                    | 61 heures de jeûne                                                         | 4 h.                                                | 0.76 | 2.11            | 5,3 g = 37.6 Cal.                                            | idem                                                                                             | 3 h.<br>(26°)                                       | 0.76  | 1.91                       | - 9.4 %<br>Température centrale: de 37.6 à 36.8 |
| N° 4 - 3450 g.                                                                    | 61 heures de jeûne                                                         | 4 h.                                                | 0.76 | 1.93            | 6.8 g. = 48.3 Cal.                                           | 1/3 de cc de NIMAL par kg 15 minutes avant alcool                                                | 3 h.<br>(26°)                                       | 0.72  | 1.93                       | 0<br>Température centrale: de 38.6 à 38.8       |
| LAPINS A JEUN INSUFFISANT POUR ATTEINDRE LA CALORIFICATION DU METABOLISME DE BASE |                                                                            |                                                     |      |                 |                                                              | Mesure immédiat <sup>t</sup> après ingestion d'alcool                                            | 1 <sup>re</sup> période<br>5 h                      | 0.72  | 2.11                       | - 9 %                                           |
| 38 bis - 3430 g.                                                                  | 24 heures                                                                  | 4 h.                                                | 0.76 | 2.32            | 7 = 49.7 Cal.                                                |                                                                                                  | 2 <sup>e</sup> période<br>3 h 30                    | 0.72  | 2.13                       | - 8 %                                           |
|                                                                                   |                                                                            |                                                     |      |                 |                                                              |                                                                                                  | 3 <sup>e</sup> période<br>7 h                       | 0.72  | 2.09                       | - 10 %<br>Métabolisme basal = 2.11              |
| 88 - 3250                                                                         | 20 heures                                                                  | 4 h.                                                | 0.78 | 2.16            | 6.6 = 46.1 Cal.                                              | idem - 2 périodes de mesure                                                                      | 1 <sup>re</sup> période<br>4 h.                     | 0.71  | 1.89                       | - 13 %                                          |
|                                                                                   |                                                                            |                                                     |      |                 |                                                              |                                                                                                  | 2 <sup>e</sup> période<br>3 h.                      | 0.718 | 1.87                       | - 14 %<br>Métabolisme basal = 1.81              |
| LAPINS RECEVANT SIMULTANEMENT GLUCOSE ET ALCOOL                                   |                                                                            |                                                     |      |                 |                                                              | reçoit simultanément l'alcool et 9 g. de glucose à la sonde - 2 périodes successives de mesures  | 1 <sup>re</sup> période<br>6 h.                     | 0.77  | 1.98                       | + 8 %                                           |
| N° 86 - 3550                                                                      | 48                                                                         | 4 h.                                                | 0.78 | 1.84            | 7 = 49.7 Cal.                                                |                                                                                                  | 2 <sup>e</sup> période<br>10 h.                     | 0.79  | 1.93                       | + 5 %                                           |
| N° 38 bis-3420                                                                    | 48                                                                         | 2 h.                                                | 0.73 | 2.11            | 7 = 49.7 Cal.                                                |                                                                                                  | 1 <sup>re</sup> période<br>6 h.                     | 0.76  | 2.23                       | + 5.7 %                                         |
|                                                                                   |                                                                            |                                                     |      |                 |                                                              |                                                                                                  | 2 <sup>e</sup> période<br>10 h.                     | 0.76  | 2.08                       | 0<br>idem                                       |



T A B L E A U   X X I I b i s

INFLUENCE DE L'AGE SUR LA VITESSE D'OXYDATION DE L'ALCOOL CHEZ LE COQ LEGHORN

Animaux au régime glucidique; maintenus à la neutralité thermique - Alcool en injection intrapéritonéale

| N° du coq | Poids en g | Age      | Dose d'alcool<br>en g. par kg. | Durée en minutes | C.E.O. | Concentration en alcool en g. par kg |                 | Valeur de la<br>constante r |
|-----------|------------|----------|--------------------------------|------------------|--------|--------------------------------------|-----------------|-----------------------------|
|           |            |          |                                |                  |        | S a n g                              | Organisme total |                             |
| P 1       | 44.4       | 6 jours  | 1.5                            | 100              | 256    | 1.14                                 | 0.999           | 0.87                        |
| P 3       | 36.5       |          | 1.53                           | 98.5             | 240    | 1.30                                 | 1.130           | 0.87                        |
| P 4       | 36         |          | 1.36                           | 101.5            | 236    | 1.82                                 | 1.68            | 0.92                        |
| P 5       | 76.8       | 17 jours | 1.46                           | 98               | 272    | 1.20                                 | 1.04            | 0.86                        |
| P 6       | 76.5       |          | 1.49                           | 100.5            | 328    | 1.16                                 | 0.948           | 0.81                        |
| P 7       | 72.2       |          | 1.49                           | 91.5             | 335    | 1.17                                 | 0.980           | 0.83                        |
| P 8       | 63.1       | 33 jours | 1.45                           | 89               | 312    | 1.16                                 | 0.980           | 0.84                        |
| P 9       | 185        |          | 1.60                           | 116.5            | 296    | 1.18                                 | 0.970           | 0.82                        |
| P 10      | 195        |          | 1.48                           | 120              | 334    | 0.95                                 | 0.820           | 0.86                        |
| P 11      | 185        | 66 jours | 1.55                           | 117              | 338    | 1.08                                 | 0.900           | 0.83                        |
| P 12      | 185        |          | 1.53                           | 128.6            | 366    | 0.885                                | 0.70            | 0.80                        |
| P 13      | 402        |          | 1.6                            | 125              | 318    | 1.0                                  | 0.86            | 0.86                        |
| P 14      | 340        | 98 jours | 1.5                            | 128              | 348    | 1.05                                 | 0.77            | 0.75                        |
| P 15      | 400        |          | 1.48                           | 110              | 339    | 1.0                                  | 0.86            | 0.86                        |
| P 16      | 398        |          | 1.61                           | 107              | 331    | 0.995                                | 0.924           | 0.92                        |
| P 17      | 745        | 18       | 1.48                           | 122              | 359    | 0.925                                | 0.75            | 0.81                        |
| P 18      | 715        |          | 1.5                            | 140              | 369    | 0.71                                 | 0.64            | 0.90                        |
| P 19      | 660        |          | 1.6                            | 104              | 419    | 0.98                                 | 0.77            | 0.78                        |
| P 20      | 690        | à        | 1.6                            | 120              | 381    | 0.9                                  | 0.73            | 0.81                        |
| P 21      | 2350       |          | 1.46                           | 116              | 335    | - -                                  | 0.81            | - -                         |
| P 22      | 1940       |          | 1.48                           | 122              | 304    | - -                                  | 0.86            | - -                         |
| P 23      | 2040       | 24 mois  | 1.49                           | 106              | 306    | 1.125                                | 0.95            | 0.84                        |
| P 24      | 1960       |          | 1.44                           | 120              | 300    | 1.08                                 | 0.83            | 0.77                        |
| P 25      | 1875       |          | 1.61                           | 168              | 303    | - -                                  | 0.663           | - -                         |



TABLEAU XXIV

INFLUENCE DU REGIME SUR LE COEFFICIENT D'ETHYLOXYDATION DU LAPIN

| N° du lapin | Régime                                                                      | Voie d'introduction de l'alcool | Dose d'alcool en g. par kg. | Durée en minutes | C.E.Q. |                        |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------|--------|------------------------|
| 200         | 72 heures de jeûne                                                          | sous-cutanée                    | 1.88                        | 187              | 264 *  | jeûne                  |
| 201         | id.                                                                         | id.                             | 1.73                        | 200              | 254 *  |                        |
| 4           | 48 heures de jeûne                                                          | stomacale                       | 1.5                         | 317              | 161    |                        |
| 3           | id.                                                                         | id.                             | 1.5                         | 330              | 176    |                        |
| 8           | id.                                                                         | veineuse                        | 1.49                        | 337              | 169    |                        |
| 9           | id.                                                                         | id.                             | 1.61                        | 339              | 146    |                        |
| 17          | id.                                                                         | péritonéale                     | 1.60                        | 363              | 121    |                        |
| 22          | id.                                                                         | sous-cutanée                    | 1.60                        | 363              | 114    |                        |
| 32bis       | 48 h. de régime glucidique<br>4 g. de glucose par kg<br>3 h. avant l'alcool | péritonéale                     | 1.60                        | 127              | 173    | Glucides, puis glucose |
| 31          | id.                                                                         | id.                             | 1.60                        | 129              | 164    |                        |
| 32          | id.                                                                         | id.                             | 1.60                        | 136              | 208    |                        |
| 33bis       | id.                                                                         | id.                             | 1.60                        | 147              | 172    |                        |
| 1           | id.                                                                         | stomacale                       | 1.42                        | 329              | 190    |                        |
| 14          | id.                                                                         | veineuse                        | 1.48                        | 362              | 169    |                        |
| 10          | id.                                                                         | id.                             | 1.47                        | 367              | 149    |                        |
| 16          | id.                                                                         | péritonéale                     | 1.46                        | 366              | 129    |                        |
| 13          | id.                                                                         | sous-cutanée                    | 1.60                        | 362              | 144    |                        |
| 24          | id.                                                                         | stomacale                       | 1.66                        | 372              | 166    |                        |
| 23          | id.                                                                         | péritonéale                     | 1.61                        | 372              | 128    |                        |
| 36          | id.                                                                         | veineuse                        | 0.50                        | 136              | 136    |                        |
| 37          | id.                                                                         | id.                             | 0.50                        | 143              | 103    |                        |
| L           | 72 h. de jeûne - 20 g. peptone. 4 h. avant alcool                           | sous-cutanée                    | 1.7                         | 187              | 323    | Peptone de Witte       |
| A           | id.                                                                         | id.                             | 1.8                         | 200              | 336    |                        |
| G           | id.                                                                         | stomacale                       | 1.9                         | 216              | 261    |                        |
| M           | id.                                                                         | sous-cutanée                    | 1.8                         | 222              | 267    |                        |
| K           | id.                                                                         | stomacale                       | 1.84                        | 246              | 296    |                        |
| B           | id. 16 g. de peptone                                                        | sous-cutanée                    | 2.0                         | 266              | 306    |                        |
| X           | id. 20 g.                                                                   | stomacale                       | 1.6                         | 340              | 280    |                        |
| 12          | 48 h. de son. 20 g. peptone de Witte, immédiatement av. l'alcool            | sous-cutanée                    | 1.6                         | 346              | 203    |                        |
| 16          | 48 h. de son. 20 gr. peptone 4 heures avant alcool                          | veineuse                        | 1.49                        | 338              | 212    | Protéines              |
| 20          | 48 h. de jeûne. 20 g. peptone 3 h. avant alcool                             | sous-cutanée                    | 1.6                         | 366              | 242    |                        |
| 26          | 48 h. de son. 20 g. peptone 3 h. avant alcool                               | stomacale                       | 1.6                         | 368              | 201    |                        |
| 30          | 48 h. son. 4 g. de d-alanine par kg 3 h. avant alcool                       | péritonéale                     | 1.6                         | 121              | 273    |                        |
| 36          | id.                                                                         | id.                             | 1.6                         | 161              | 283    |                        |
| 34          | id.                                                                         | id.                             | 1.6                         | 166              | 299    |                        |
| 26          | id.                                                                         | veineuse                        | 1.48                        | 323              | 260    |                        |
| 28          | id.                                                                         | id.                             | 1.46                        | 330              | 244    |                        |
| 21          | id.                                                                         | id.                             | 1.46                        | 373              | 232    | d-alanine              |
| 39          | id.                                                                         | id.                             | 0.5                         | 101              | 228    |                        |
| 38          | id.                                                                         | id.                             | - -                         | 111              | 162    |                        |



TABLEAU XXVIIIbis

INDEPENDANCE ENTRE LA VALEUR DU COEFFICIENT D'ETHYLOXYDATION ET L'AUGMENTATION DES ECHANGES DUE AU FROID CHEZ LE RAT BLANC

(mâles - souche WISTAR)

(Détermination du C.E.O. à la neutralité thermique, puis au froid chez le même individu soumis au régime glucidique. Deux heures avant l'expérience, les animaux reçoivent du glucose et sont mis soit à l'étuve (26 à 29°) soit au réfrigérateur à la température indiquée. L'alcool est toujours donné par voie péritonéale).

| N° de l'animal | Date de l'expérience | Poids en g. | Températ. de l'expérience | Dose en g. par kg. | Durée en minutes | Concentration en alcool |                         | Valeurs de r adoptées ou obtenues expérimentales <sup>1</sup> | C.E.O. | Augmentation % des échanges due au froid. |
|----------------|----------------------|-------------|---------------------------|--------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------|
|                |                      |             |                           |                    |                  | en g. par kg. Sang      | par kg. Organisme total |                                                               |        |                                           |
| 220            | 5. IX. 34            | 200         | 26°                       | I.46               | 90               | I.293                   | I.034 C                 | 0.8 C                                                         | 288 C  | - -                                       |
|                | 17. IX.              | 212         | 12°                       | I.42               | 88               | I.274                   | 0.993                   | 0.78                                                          | 306    | + 70 % C                                  |
| 221            | 5. IX. 34            | 196         | 26°                       | I.47               | 90               | I.303                   | I.042 C                 | 0.8 C                                                         | 295 C  | - -                                       |
|                | 17. IX.              | 202         | 13°                       | I.47               | 101              | I.254                   | I.019                   | 0.81                                                          | 270    | + 65 % C                                  |
| 222            | 5. IX. 34            | 212         | 26°                       | I.47               | 88               | I.373                   | I.098 C                 | 0.8 C                                                         | 264 C  | - -                                       |
|                | 17. IX.              | 220         | 8°                        | I.46               | 100              | I.252                   | I.066                   | 0.85                                                          | 242    | + 90 % C                                  |
| 223            | 6. X. 34             | 227         | 26°                       | I.47               | 94               | I.361                   | I.080 C                 | 0.8 C                                                         | 260 C  | - -                                       |
|                | 18. X.               | 233         | 6°                        | I.48               | 110.6            | I.237                   | I.023                   | 0.82                                                          | 261    | + 100 % C                                 |
| 13             | 6. X. 34             | 206         | 26°                       | I.47               | 130              | I.18                    | 0.944 C                 | 0.8 C                                                         | 244 C  | - -                                       |
|                | 18. X.               | 210         | 26°                       | I.47               | 123              | I.142                   | 0.913 C                 | 0.8 C                                                         | 283 C  | - -                                       |
| 15             | 8. XI.               | 250         | 6°                        | I.47               | 119              | I.044                   | 0.853                   | 0.81                                                          | 307    | + 105 % C                                 |
|                | 6. X. 34             | 213         | 26°                       | I.47               | 117.5            | I.164                   | 0.931 C                 | 0.8 C                                                         | 289 C  | - -                                       |
| 17             | 18. X.               | 222         | 29°                       | I.48               | 133              | I.041                   | 0.8328 C                | 0.8 C                                                         | 294 C  | 4.21 calories                             |
|                | 8. XI.               | 265         | 5°                        | I.50               | 124              | I.148                   | 0.928                   | 0.817                                                         | 276    | 3.22 cal; + 119 %                         |
| 18             | 6. X. 34             | 233         | 26°                       | I.46               | 125              | I.065                   | 0.868 C                 | 0.8 C                                                         | 280 C  | - -                                       |
|                | 18. X.               | 240         | 26°                       | I.46               | 129              | I.085                   | 0.868 C                 | 0.8 C                                                         | 276 C  | - -                                       |
| 22             | 8. XI.               | 300         | 11°                       | I.21               | 120.5            | 0.809                   | 0.696                   | 0.86                                                          | 260    | + 75 %                                    |
|                | 10. X. 34            | 218         | 26°                       | I.46               | 126              | I.07                    | 0.856 C                 | 0.8 C                                                         | 289 C  | - -                                       |
| 24             | 18. X.               | 232         | 29°                       | I.50               | 133.5            | I.045                   | 0.836 C                 | 0.8 C                                                         | 299 C  | 4.43 cal.                                 |
|                | 5. XI.               | 260         | 10°                       | I.39               | 127              | 0.904                   | 0.765                   | 0.84                                                          | 295    | 3.06 cal; + 82 %                          |
| 26             | 10. X. 34            | 199         | 26°                       | I.48               | 123              | I.047                   | 0.8248 C                | 0.8 C                                                         | 304 C  | - -                                       |
|                | 18. X.               | 222         | 26°                       | I.50               | 124              | I.156                   | 0.9248 C                | 0.8 C                                                         | 277 C  | - -                                       |
| 27             | 5. XI.               | 275         | 9°                        | I.45               | 123              | I.146                   | 0.958                   | 0.83                                                          | 243    | + 85 % C                                  |
|                | 10. X. 34            | 222         | 26°                       | I.44               | 130.5            | 0.95                    | 0.76 C                  | 0.8 C                                                         | 311 C  | - -                                       |
| 28             | 19. X.               | 200         | 29°                       | I.48               | 122.5            | 0.888                   | 0.710 C                 | 0.8 C                                                         | 380 C  | 4.73 cal.                                 |
|                | 5. XI.               | 237         | 5°5                       | I.48               | 125.5            | I.030                   | 0.846                   | 0.82                                                          | 284    | 10.54 cal. + 123 %                        |
| 29             | 10. X. 34            | 225         | 26°                       | I.44               | 123              | 0.997                   | 0.7976 C                | 0.8 C                                                         | 317 C  | - -                                       |
|                | 19. X.               | 245         | 29°                       | I.47               | 129              | I.018                   | 0.8144 C                | 0.8 C                                                         | 321 C  | 3.58 cal.                                 |
| 30             | 5. XI.               | 252         | 7°                        | I.47               | 120              | 0.988                   | 0.808                   | 0.817                                                         | 331    | 7.27 cal; + 103 %                         |
|                | 10. X. 34            | 237         | 26°                       | I.49               | 132.5            | I.12                    | 0.892 C                 | 0.8 C                                                         | 257 C  | - -                                       |
| 31             | 19. X.               | 256         | 26°                       | I.47               | 126              | I.206                   | 0.9648 C                | 0.8 C                                                         | 244 C  | - -                                       |
|                | 3. XI.               | 280         | 7°5                       | I.46               | 124              | I.26                    | 0.904                   | 0.718                                                         | 270    | + 92.5 % C                                |
| 32             | 10. X. 34            | 207         | 26°                       | I.44               | 126              | 0.989                   | 0.7912 C                | 0.8 C                                                         | 310 C  | - -                                       |
|                | 19. X.               | 222         | 26°                       | I.50               | 120.5            | I.033                   | 0.8264 C                | 0.8 C                                                         | 339 C  | - -                                       |
| 33             | 3. XI.               | 250         | 7°5                       | I.55               | 132.5            | I.105                   | 0.844                   | 0.764                                                         | 277    | + 92 % C                                  |

Nota : Les chiffres suivis de la lettre C sont calculés en adoptant, pour r la valeur moyenne de 0,80 obtenue pour ces conditions expérimentales. Les augmentations % du métabolisme suivies de la lettre C sont calculés sur la valeur moyenne de + 5 % d'augmentation par degré d'abaissement de la température extérieure (Bénédict).



TABLEAU XXXIII

INFLUENCE DU TRAVAIL SUR LA VITESSE D'OXYDATION DE L'ETHANOL CHEZ LE RAT BLANC (Mâles; souches indéterminées)  
SOUmis à DES RÉGIMES VARIÉS

L'alcool est donné partout par voie péritonéale. Solution à 20 % dans le Ringer. Alcool pulmonaire recueilli. Les rats au repos ou au travail sont placés dans les mêmes conditions. Les animaux à comparer portent le même numéro.

(R = repos; T = travail)

| N° du rat | Poids en g.  | Température centrale du rat au début & à la fin de l'expérience | Conditions nutritives                         | Temps de l'expérience | Dose injectée en g par kg | Durée de l'expérience en minutes | C.E.O. | Concentration en alcool en g. par kg. |         |        | Valeur du rapport r | Production de CO <sub>2</sub> par kg-heure en g. |
|-----------|--------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------------|--------|---------------------------------------|---------|--------|---------------------|--------------------------------------------------|
|           |              |                                                                 |                                               |                       |                           |                                  |        | Sang                                  | Cerveau | animal |                     |                                                  |
| T 1       | 312          | - -                                                             | 3 jours à 26° avec pain asyme                 | 29°5                  | 1.46                      | 119                              | 340    | -                                     | -       | -      | -                   | 2.29                                             |
| T 2       | 220          | - -                                                             | id.                                           | 25°5                  | 1.5                       | 126                              | 318    | -                                     | -       | -      | -                   | 3.41                                             |
| T 3       | 226          | 37.6 → 36.2                                                     | 24 heures à 26° avec pain asyme               | 23°                   | 1.61                      | 119                              | 300    | -                                     | -       | -      | -                   | 2.99                                             |
| T 4       | 202          | 38 → 38.2                                                       | id.                                           | 23°                   | 1.46                      | 128.5                            | 303    | -                                     | -       | -      | -                   | 3.0                                              |
| T 5       | 215          | 38.6 → 36.2                                                     | id.                                           | 23°                   | 1.49                      | 129                              | 314    | -                                     | -       | -      | -                   | 2.39                                             |
| T 6       | 202          | 38 → 37.8                                                       | 48 h. viande maigre dont 24 h. à 26°          | 24°                   | 1.52                      | 118.5                            | 363    | 1.01                                  | 0.97    | 0.81   | 0.80                | 2.88                                             |
| T 7       | 220          | 38.2 → 38.2                                                     | id.                                           | 26°                   | 1.49                      | 128.5                            | 254    | 1.28                                  | 1.12    | 0.96   | 0.76                | 3.47                                             |
| T 8 q     | 180          | 38.8 → 38.8                                                     | id.                                           | 26°                   | 1.52                      | 124                              | 641    | 0.62                                  | 0.42    | 0.46   | 0.74                | 5.28                                             |
| T 9       | 160          | 37 → 33.4                                                       | 24 h. pain asyme puis 24 h. jeûne à 26°       | 21°                   | 1.49                      | 113                              | 272    | -                                     | -       | -      | -                   | 2.64                                             |
| T 10      | 180          | 37 → 36.6                                                       | id.                                           | 24°                   | 1.5                       | 120                              | 299    | 0.94                                  | 0.77    | 0.91   | 0.97                | 2.61                                             |
| T 11      | 200          | 38 → 34.5                                                       | id.                                           | 24°                   | 1.54                      | 124                              | 330    | 1.06                                  | 1.06    | 0.987  | 0.80                | 2.52                                             |
| T 12      | 170          | 38 → 36.6                                                       | 24 h. de lard et beurre à 26°                 | 22°6                  | 1.49                      | 116                              | 291    | 1.19                                  | 1.09    | 0.98   | 0.78                | 2.57                                             |
| T 13      | 180          | 37 → 34.8                                                       | id.                                           | 24°                   | 1.45                      | 124                              | 280    | -                                     | -       | -      | -                   | 2.29                                             |
| T 14 q    | 185          | 37.8 → 38.4                                                     | id.                                           | 24°6                  | 1.42                      | 116                              | 379    | 0.94                                  | 0.92    | 0.76   | 0.80                | 3.12                                             |
| R 1       | 315          | - -                                                             | 3 jours à 26° av. pain asyme                  | 29°5                  | 1.51                      | 116                              | 339    | -                                     | -       | -      | -                   | 1.31                                             |
| R 2       | 212          | - -                                                             | id.                                           | 25°                   | 1.48                      | 136                              | 290    | -                                     | -       | -      | -                   | 1.40                                             |
| R 3       | 245          | - -                                                             | 24 h. à 26° avec pain asyme                   | 23°                   | 1.47                      | 116                              | 236    | -                                     | -       | -      | -                   | 1.20                                             |
| R 4       | 190          | 38.2 → 36.4                                                     | id.                                           | 23°                   | 1.44                      | 124                              | 366    | -                                     | -       | -      | -                   | 1.80                                             |
| R 5       | dosage perdu | - -                                                             | - -                                           | -                     | -                         | -                                | -      | -                                     | -       | -      | -                   | -                                                |
| R 6       | 196          | 38.6 → 37.2                                                     | 48 h. de viande maigre dont 24 h. à 26°       | 24°                   | 1.45                      | 120                              | 318    | 1.08                                  | 0.99    | 0.81   | 0.76                | 1.83                                             |
| R 7       | 230          | 37.8 → 37                                                       | id.                                           | 26°                   | 1.54                      | 127                              | 411    | -                                     | -       | -      | -                   | 1.36                                             |
| R 8 q     | 206          | 38.8 → 37.2                                                     | id.                                           | 24°5                  | 1.50                      | 127                              | 411    | 0.82                                  | 0.80    | 0.63   | 0.76                | 2.04                                             |
| R 9 q     | 160          | 37.6 → 34                                                       | 24 h. de pain asyme puis 24 h. de jeûne à 26° | 21°                   | 1.50                      | 106                              | 304    | 1.23                                  | 1.18    | 0.934  | 0.76                | 1.76                                             |
| R 10      | 190          | 37 → 35                                                         | id.                                           | 24°                   | 1.48                      | 123.5                            | 336    | 0.902                                 | 0.845   | 0.804  | 0.89                | 1.45                                             |
| R 11      | perdu        | - -                                                             | - -                                           | -                     | -                         | -                                | -      | -                                     | -       | -      | -                   | -                                                |
| R 12      | 196          | 37.4 → 34.4                                                     | 24 h. de lard et beurre à 26°                 | 22°                   | 1.46                      | 116                              | 292    | 0.999                                 | 0.99    | 0.88   | 0.88                | 1.51                                             |
| R 13      | 220          | 37.8 → 34.6                                                     | id.                                           | 24°                   | 1.61                      | 126                              | 276    | 1.13                                  | 0.84    | 0.94   | 0.84                | 1.66                                             |
| R 14 q    | 175          | 38 → 36.6                                                       | id.                                           | 24°6                  | 1.55                      | 123.5                            | 363    | 1.06                                  | 0.97    | 0.82   | 0.78                | 1.76                                             |

| MOYENNES :                         | R é g i m e      |        |         |       |
|------------------------------------|------------------|--------|---------|-------|
|                                    | Hydrates carbone | Viande | Graisse | Jeûne |
| C.E.O. moyenne des Rats au repos   | 305              | 380    | 307     | 312   |
| C.E.O. moyenne des Rats au travail | 315              | 382    | 310     | 306   |



# T A B L E A U   X X X

INFLUENCE DU TRAVAIL SUR LA VITESSE D'OXYDATION DE L'ALCOOL CHEZ LE RAT BLANC (Mâles souche Wistar)

DETERMINATION DU C.E.C. SUR UN MEME ANIMAL, AU REPOS PUIS AU TRAVAIL.

Conditions expérimentales : Tous les animaux reçoivent du pain asyme pendant 48 heures (dont 24 heures à 26°) 2 heures avant l'alcool, on leur donne à la pipette environ 1,6 g. de glucose. Injection intrapéritonéale d'alcool à 20 % dans le Ringer. Toutes les expériences à 26°.

| N° du rat et date | Poids en g. | Conditions | Dose d'alcool en g. par kg.                      | Durée des expériences en minutes | Concentration en alcool en gramme par kg. |                 | Valeur de r   |                        | C.E.O. | Métabolisme en Cal. kg. h. |      |
|-------------------|-------------|------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|---------------|------------------------|--------|----------------------------|------|
|                   |             |            |                                                  |                                  | Sang                                      | organisme total | expérimentale | adoptée pour le calcul |        |                            |      |
| 228               | 19. IX. 34  | 225        | repos                                            | I.5                              | I2I                                       | I. II           | 0.888 C       | - -                    | 0.80   | 306 C                      | 4.23 |
|                   | 17. X. 34   | 230        | travail                                          | I.5                              | I22                                       | I.245           | 0.996 C       | - -                    | 0.80   | 247 C                      | 6.40 |
|                   | 30. X. 34   | 240        | repos                                            | I.5                              | I32                                       | I. II06         | 0.9200        | 0.82                   | - -    | 261                        | - -  |
| 230               | 19. IX. 34  | 250        | repos                                            | I.49                             | I2I                                       | I. I75          | 0.940 C       | - -                    | 0.80   | 277 C                      | 3.80 |
|                   | 1. X. 34    | 265        | repos                                            | I.50                             | II7                                       | I. I80          | 0.944 C       | - -                    | 0.80   | 275 C                      | - -  |
|                   | 17. X. 34   | 280        | travail                                          | I.50                             | I29                                       | I. II           | 0.888 C       | - -                    | 0.80   | 283 C                      | 8.6  |
| 9                 | 30. X. 34   | 308        | repos                                            | I.50                             | I33                                       | I.05            | 0.850         | 0.809                  | - -    | 292                        | - -  |
|                   | 4. X. 34    | 220        | repos                                            | I.48                             | I22                                       | I.20            | 0.96 C        | - -                    | 0.80   | 255 C                      | 3.46 |
|                   | 17. X. 34   | 212        | repos                                            | I.46                             | II8                                       | I.205           | 0.964 C       | - -                    | 0.80   | 257 C                      | - -  |
| II                | 30. X. 34   | 225        | travail                                          | I.77                             | I25.5                                     | I.225           | I.00          | 0.81                   | - -    | 242                        | 7.0  |
|                   | 4. X. 34    | 235        | repos                                            | I.46                             | I23                                       | I. II           | 0.888 C       | - -                    | 0.80   | 282 C                      | 3.68 |
|                   | 17. X. 34   | 250        | repos                                            | I.48                             | I25                                       | I. I28          | 0.9008 C      | - -                    | 0.80   | 277 C                      | - -  |
| 20                | 30. X. 34   | 260        | travail                                          | I.50                             | I28                                       | I.097           | 0.865         | 0.78                   | - -    | 283                        | 5.45 |
|                   | 8. X. 34    | 212        | mauvais travail<br>repos                         | I.45                             | I23                                       | I.005           | 0.804 C       | - -                    | 0.80   | 311 C                      | 4.60 |
|                   | 18. X. 34   | 242        | repos                                            | I.48                             | I23                                       | I.096           | 0.8768 C      | - -                    | 0.80   | 295 C                      | - -  |
| 2I                | 5. XI. 34   | 302        | travail                                          | I.47                             | I30                                       | I.093           | 0.843         | 0.771                  | - -    | 292                        | 9.27 |
|                   | 6. X. 34    | 212        | repos                                            | I.44                             | I21                                       | 0.891           | 0.7128 C      | - -                    | 0.80   | 352 C                      | 4.28 |
|                   | 18. X. 34   | 212        | repos                                            | I.48                             | I28                                       | 0.915           | 0.732 C       | - -                    | 0.80   | 350 C                      | - -  |
| 23                | 6. XI. 34   | 230        | travail                                          | I.50                             | I33                                       | I.033           | 0.801         | 0.777                  | - -    | 317                        | 5.35 |
|                   | 10. X. 34   | 235        | mauvais travail<br>repos                         | I.45                             | I31.5                                     | I.025           | 0.820 C       | - -                    | 0.80   | 288 C                      | 3.75 |
|                   | 19. X. 34   | 235        | repos                                            | I.42                             | I20                                       | I.012           | 0.8096 C      | - -                    | 0.80   | 310 C                      | - -  |
| 16                | 6. XI. 34   | 254        | travail                                          | I.48                             | I34                                       | I.000           | 0.800         | 0.80                   | - -    | 303                        | 7.3  |
|                   | 6. X. 34    | 238        | repos                                            | I.5                              | I24                                       | I. I3           | 0.904 C       | - -                    | 0.80   | 280 C                      | 3.88 |
|                   | 18. X. 34   | 250        | repos                                            | I.5                              | I30.5                                     | I. I37          | 0.91 C        | - -                    | 0.80   | 270 C                      | - -  |
| 25                | 27. X. 34   | 270        | repos                                            | 0.9                              | I20                                       | 0.465           | 0.372 C       | - -                    | 0.80   | 264 C                      | - -  |
|                   | 8. XI. 34   | 285        | travail, marche<br>forcée dans le<br>laboratoire | 0.88                             | II5                                       | 0.442           | 0.357         | 0.81                   | - -    | 275                        | - -  |
|                   | 10. X. 34   | 220        | repos                                            | I.44                             | I27                                       | I.065           | 0.852 C       | - -                    | 0.80   | 276 C                      | - -  |
| 26                | 18. X. 34   | 235        | repos                                            | I.47                             | II9                                       | I. I3           | 0.904 C       | - -                    | 0.80   | 286                        | - -  |
|                   | 5. XI. 34   | 232        | travail                                          | I.48                             | II4                                       | I.22            | 0.946         | 0.775                  | - -    | 286                        | 8.90 |

NOTA. La lettre C indique que la concentration de l'alcool dans l'organisme, et par suite le C.E.C. ont été calculés en employant la constante r moyenne de 0,80.



TABLEAU XXXI

INFLUENCE DU TRAVAIL SUR LA VITESSE D'OXIDATION DE L'ALCOOL CHEZ LE RAT BLANC (Males Souche WISTAR)

ANIMAUX ENTRAÎNÉS AU TRAVAIL OU ACCOUTUMÉS À L'ALCOOL

Détermination du C.E.Q. au repos et au travail sur le même individu. Alcool par voie intrapéritonéale.

1) Rats entraînés. Le C.E.Q. est toujours déterminé chez des animaux ayant reçu du pain azyne pendant 24 heures, puis ayant jeûné 24 heures à 26°. Entraînement au travail : 3 heures par jour durant 8 jours.2) Rats accoutumés à l'alcool. L'accoutumance a duré 21 jours (2 g. par kilo et par jour). Le C.E.Q. est déterminé après 48 heures de pain azyne et séjour de 24 heures à 26° avant l'expérience. Deux heures avant l'alcool le rat reçoit 1,6 g. de glucose à la pipette.

| N° du rat | Dates       | Poids en g. | Conditions                                            | Doses d'alcool en g. par kg. | Durée en minutes | Concentration en alcool en g. par kg. |                 | Valeur de r   |                        | C.E.Q. |
|-----------|-------------|-------------|-------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|---------------------------------------|-----------------|---------------|------------------------|--------|
|           |             |             |                                                       |                              |                  | Sang                                  | Organisme total | Expérimentale | Adoptée pour le calcul |        |
| 49        | 28. X. 34   | 205         | repos                                                 | 1.47                         | 121              | 1.172                                 | 0.9376 C        | - -           | 0.80                   | 264 C  |
|           | 13. XI. 34  | 242         | repos                                                 | 1.45                         | 110              | 1.27                                  | 1.016 C         | - -           | 0.80                   | 239 C  |
|           | 4. I. 35    | 320         | repos                                                 | 1.468                        | 98               | 1.32                                  | 1.066 C         | - -           | 0.80                   | 246 C  |
|           | 16. I. 35   | 335         | travail après entraînement                            | 1.50                         | 128              | 1.29                                  | 1.01            | 0.79          | - -                    | 229    |
| 51        | 28. X. 34   | 195         | repos                                                 | 1.49                         | 120              | 1.187                                 | 0.95 C          | - -           | 0.80                   | 270 C  |
|           | 13. XI. 34  | 208         | repos                                                 | 1.46                         | 123              | 1.191                                 | 0.953 C         | - -           | 0.80                   | 263 C  |
|           | 4. I. 35    | 295         | repos                                                 | 1.497                        | 104              | 1.309                                 | 1.047 C         | - -           | 0.80                   | 269 C  |
|           | 16. I. 35   | 320         | travail après entraînement                            | 1.52                         | 81               | 1.495                                 | 1.20            | 0.80          | - -                    | 242    |
| 52        | 26. X. 34   | 210         | repos                                                 | 1.46                         | 114.5            | 1.245                                 | 0.996 C         | - -           | 0.80                   | 244 C  |
|           | 13. XI. 34  | 235         | repos                                                 | 1.47                         | 122.5            | 1.240                                 | 0.992 C         | - -           | 0.80                   | 234 C  |
|           | 4. I. 35    | 317         | repos                                                 | 1.41                         | 107              | 1.269                                 | 1.015 C         | - -           | 0.80                   | 224 C  |
|           | 16. I. 35   | 326         | travail après entraînement                            | 1.51                         | 117.5            | 1.325                                 | 1.09            | 0.82          | - -                    | 217    |
| 53        | 26. X. 34   | 197         | repos                                                 | 1.47                         | 120              | 1.233                                 | 1.987 C         | - -           | 0.80                   | 241 C  |
|           | 13. XI. 34  | 226         | repos                                                 | 1.57                         | 124              | 1.388                                 | 1.110 C         | - -           | 0.80                   | 223 C  |
|           | 4. I. 35    | 280         | repos                                                 | 1.46                         | 101.5            | 1.335                                 | 1.068 C         | - -           | 0.80                   | 234 C  |
|           | 16. I. 35   | 300         | travail après entraînement                            | 1.41                         | 80.5             | 1.391                                 | 1.113           | 0.80          | - -                    | 228    |
| 54        | 13. XI. 34  | 210         | repos                                                 | 1.46                         | 125              | 1.28                                  | 1.024 C         | - -           | 0.80                   | 208 C  |
|           | 5. I. 35    | 290         | repos                                                 | 1.504                        | 96.5             | 1.445                                 | 1.156 C         | - -           | 0.80                   | 216 C  |
|           | 16. I. 35   | 336         | travail après entraînement                            | 1.61                         | 98.5             | 1.53                                  | 1.16            | 0.76          | - -                    | 213    |
| 39        | 24. XII. 34 | 225         | repos                                                 | 1.45                         | 117              | 0.950                                 | 0.763 C         | - -           | 0.80                   | 355 C  |
|           | 17. I. 35   | 255         | repos                                                 | 1.45                         | 95               | 1.116                                 | 0.8928 C        | - -           | 0.80                   | 354 C  |
|           | 23. I. 35   | 280         | repos                                                 | 1.53                         | 98               | 1.242                                 | 0.9936 C        | - -           | 0.80                   | 328 C  |
|           | 14. III. 35 | 295         | travail après accoutumance à l'alcool                 | 1.54                         | 96               | 1.204                                 | 0.963           | 0.80          | - -                    | 366    |
| 102       | 5. I. 35    | 304         | repos                                                 | 1.60                         | 96.5             | 1.461                                 | 1.1688 C        | - -           | 0.80                   | 271 C  |
|           | 22. I. 35   | 310         | repos                                                 | 1.56                         | 88               | 1.416                                 | 1.133 C         | - -           | 0.80                   | 282 C  |
|           | 14. III. 35 | 355         | travail après accoutumance à l'alcool et entraînement | 1.43                         | 125              | - -                                   | 0.750           | - -           | - -                    | 326    |
| 103       | 5. I. 35    | 283         | repos                                                 | 1.477                        | 92               | 1.235                                 | 0.988 C         | - -           | 0.80                   | 314 C  |
|           | 22. I. 35   | 292         | repos                                                 | 1.55                         | 96               | 1.392                                 | 1.1136 C        | - -           | 0.80                   | 278 C  |
|           | 14. III. 35 | 365         | Travail comm N° 102                                   | 1.51                         | 130              | - -                                   | 0.929           | - -           | - -                    | 271    |









